

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
22 марта 2001 (22.03.2001)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 01/19801 A1

(51) Международная патентная классификация⁷: C07D
239/28, 239/47, 401/04, 413/04, A61K 31/505, 31/506,
A61P 31/12, 35/00, 37/00

(74) Агент: ПЕЙЗНЕР Бен Абович; 198020 Санкт-
Петербург, Курляндская ул., д. 38, кв. 9 (RU)
[PEIZNER, Ben Abovich, St.Petersburg (RU)].

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU99/00358

(81) Указанные государства (национально): AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN,
CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM,
HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(22) Дата международной подачи:
18 сентября 1999 (18.09.1999)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(71) Заявитель и

(72) Изобретатель: АШКИНАЗИ Римма Ильинична
[RU/RU]; 191025 Санкт-Петербург, Невский пр-т, д.
114, кв. 36 (RU) [ASHKINAZI, Rimma Ilinichna,
St.Petersburg (RU)].

(84) Указанные государства (регионально): ARIPO па-
тент (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для (US): ГАНИ-
НА Мария Борисовна [RU/RU]; 194017 Санкт-
Петербург, Гданьская ул., д. 15, кв. 66 (RU) [GANI-
NA, Mariya Borisovna, St.Petersburg (RU)] СТУ-
ДЕНЦОВ Евгений Павлович [RU/RU]; 194355
Санкт-Петербург, Суздальский пр., д. 5, корп. 1, кв.
396 (RU) [STUDENTSOV, Evgeny Pavlovich, St.Pe-
tersburg (RU)].

Опубликована

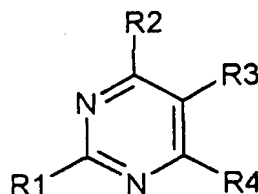
С отчётом о международной поиске.
С изменённой формулой изобретения и
объяснением.

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращени-
ям», публикуемые в начале каждого очередного выпуска
Бюллетеня РСТ.

(54) Title: BIOACTIVE SUBSTANCE CONTAINING DERIVATIVES OF 2-AMINO-6-ARYLOXYPYRIMIDINES AND
INTERMEDIARY PRODUCTS OF SYNTHESIS THEREOF

(54) Название изобретения: БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-
АМИНО-6-АРИЛОКСИПИРИМИДИНОВ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ИХ СИНТЕЗА

(57) Abstract: The invention relates to novel bioactive compounds
of the family of pyrimidines and to intermediary products, of the
synthesis of such compounds. The novel compounds have a strong
antimicrobial activity (especially in respect to a strain of
mycobacterium resisting to the existing drugs) and a strong
antiviral activity in addition to a strong immunostimulating
(interferonogenic) activity while at the same time having a low
toxicity level. The derivatives of 2-amino-6-aryloxy pyrimidines
and intermediary products of the synthesis of such compounds
correspond to the following general formula: (formula I) where R₁
is preferably selected from a group containing amino, C₁-C₄
monoalkylamino, dialkylamino, carboxyalkylamino, arylamino,
heterylamino groups; R₂ represents halogen atoms or an alkyl,
hydroxyl, amino or alkoxy group; R₃ represents hydrogen or
halogen atoms; R₄ represents halogen atoms, aryloxy groups with
functional X substituents in ortho-, meta- and para positions of the
aryl fragment, whereby X substituents are halogen atoms, alkyls
C₁-C₄, cycloalkyl, alkenyl, alkoxy and nitro groups. The invention
also relates to the pharmaceutically acceptable salts thereof.



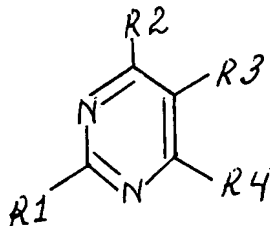
(I)

[Продолжение на след. странице]

WO 01/19801 A1



(57) Реферат: Изобретение относится к новым биологически активным соединениям пиримидинового ряда и промежуточным продуктам их синтеза. Новые соединения обладают выраженной антимикробной (особенно в отношении штамма микобактерий, резистентных к существующим лекарственным препаратам), противовирусной и иммуностимулирующей (интерфероногенной) активностью при низкой токсичности. Производные 2-амино-бариллоксипиримидина и промежуточные продукты их синтеза соответствуют общей формуле (I):



где, предпочтительно, R_1 выбран из группы: amino-, C_1 - C_4 -моноалкиламино-, диалкиламино-, карбоксиалкиламино-, ариламино-, гетериламиногруппы; R_2 - атомы галогена, алкил-, гидроксид-, амино- или алкоксигруппы; R_3 - атомы водорода или галогена; R_4 - атом галогена, арилоксигруппы с функциональными заместителями X в орто-, мета-, пара-положениях арильного фрагмента, где заместители X: атомы галогена, C_1 - C_4 -алкил, циклоалкил-, алкенил-, алкокси-, нитрогруппы. Изобретение относится также к фармакологически приемлемым солям.

Биологически активное вещество на основе производных 2-амино-6-арилоксипиримидинов и промежуточных продуктов их синтеза.

5.

Область техники.

Изобретение относится к медицине, фармакологии, конкретно - к синтетическим биологически активным соединениям пиримидинового ряда, обладающим антимикробной, противовирусной, противоопухолевой и иммуностимулирующей активностями: новым производным 2-амино-6-арилоксипиримидинов и фармакологически активным промежуточным продуктам их синтеза. Заявляемые 2-амино-4,5,6-замещенные пиримидины проявляют выраженную противовирусную активность по отношению к вирусам простого герпеса, поксвирусам, рабдовирусам, орто- и парамиксовирусам, высокую активность как индукторы интерферона, высокую антихламидийную активность, антимикробную активность по отношению к микобактериям туберкулеза и предназначены для использования в медицинской практике главным образом для лечения и профилактики туберкулеза, вирусных заболеваний, злокачественных новообразований, а также других болезней, сопровождающихся иммунодефицитом. Кроме того, указанные соединения могут быть использованы для тех же целей в ветеринарии и косметологии.

20

Уровень техники.

Актуальной проблемой химиотерапии рака, вирусных и бактериальных инфекционных заболеваний является создание малотоксичных, высокоэффективных лекарственных препаратов. Несмотря на определенные достижения мировой науки в этой области, связанные, в частности, с внедрением в медицинскую практику пиримидиновых и пуриновых антиметаболитов (например, 5-фторурацила, 5-фторцитозина, 6-меркаптопурина, тиогуанина), аномальных нуклеозидов и антибиотиков (нодоксинуридина, видарабина - АраА, цитарабина - АраЦ, фторафура, туберцидина, псикофурамина и др.) [1-6], в том числе и препаратов против ВИЧ - зидовудина (АЗТ), ставудина (d4Т), видекса (ddl), дидевида (ddC), карбовира, НЕРТ [7-8], эти лекарственные средства пригодны для профилактики и лечения ограниченного числа инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований в силу узкого спектра их действия, относительно высокой токсичности и побочного действия. Трудности создания противовирусных

30

лекарственных средств связаны с особенностями обмена вирусов и его тесной связи с обменом зараженной клетки. Поэтому вирусные инфекции, вызываемые распространенными вирусами группы герпеса, трудно поддаются лечению из-за возникновения резистентности даже к наиболее эффективным лекарственным

5 препаратам, таким как ацикловир, ганцикловир [6,9]. Среди бактериальных инфекций одну из серьезнейших проблем представляет туберкулез. Применение комбинированной химиотерапии при лечении туберкулеза и микобактериозов с назначением в схему нескольких препаратов, например, из класса производных фенола, п-аминосалициловой и изоникотиновой кислот, аминогликозидов,

10 нуклеозидных антибиотиков, хотя и замедляют появление резистентных микобактерий, но полностью не решают проблемы привыкания их к указанным препаратам [10]. Часто заболевания вирусной и бактериальной природы протекают на фоне снижения активности иммунной системы организма, поэтому проблема создания эффективных препаратов для лечения иммунодефицитных состояний

15 различного происхождения весьма злободневна. Известные иммуномодуляторы клеточного и гуморального иммунитета, такие как инозиплекс, тилорон, полиИ/полиЦ, 8-бром- (8-меркапто-) гуанозин и др., могут способствовать в борьбе организма против опухолевых процессов, вирусных и бактериальных инфекций, когда наблюдается множественная устойчивость к лечебным препаратам [6,8].

20 Поиск новых аналогов нуклеиновых оснований, нуклеозидов, действующих на различные патогены, является фундаментально важным направлением современных научных исследований. Значительное место занимают пиримидиновые производные, среди которых известны различные лекарственные препараты, получившие большое распространение на практике. Так 2-тиоурацил

25 применяется при лечении базедовой болезни; производные барбитуровой кислоты - наркотические, снотворные и антимикробные средства; производные урацила (метацил, пентоксил) используются при заболеваниях крови, лучевых повреждениях кожи, язве желудка; арил-аминопиримидины (дараприм) относятся к эффективным антималярийным препаратам; 2,4-диамино-5-(3',4',5'-

30 триметоксибензил) пиримидин (триметоприм) и его аналоги обладают широким спектром антибактериального действия [1,9,10]. Сульфамидные препараты на основе 2- и 4-аминопиримидина являются эффективными химиотерапевтическими средствами, которые используются для предупреждения и лечения бактериальных инфекций у человека (бисептол, сульфазин, сульфадимезин и т.п.). Они

ингибируют рост бактерий, выступая антиметаболитами п-аминобензойной кислоты, входящей в состав фолиевой кислоты [1]. Активные бактерициды обнаружены среди гидразиновых производных пиримидина [11-13], гидрокси-, меркапто-, карбокси-, галогенпиримидинов, особенно фторсодержащих соединений, которые, кроме того, обладают выраженной канцеростатической и 5 виростатической активностью, проявляя иммуномодулирующие свойства и (или) выступая антагонистами природных пиримидинов, участвующих в биосинтезе нуклеиновых кислот [14-19]. К последним, наряду с 5-фторпиримидинами [3,16], относятся 6-фторпиримидины и их нуклеозиды, обладающие меньшей 10 токсичностью и имеющие высокие химиотерапевтические индексы (например, препараты на основе 6-фтортимина, 6-фторизоцитозина) [20,21].

В конце 70-х г.г. была обнаружена высокая биологическая активность у некоторых 6-алкил- и 6-фенилпиримидинов [22-24], которые позднее запатентованы в качестве противоопухолевых, иммунорегулирующих и 15 противовоспалительных агентов, в частности для лечения анемии, артритов и гипертонии [25]. Фармакологические свойства этой серии соединений значительно зависят от природы заместителя в пиримидиновом цикле и бензольном кольце, кроме того, для проявления биологической активности требуется введение атома галогена (бром, иод) в 5-положение пиримидина. Так 2-амино-5-бром-6-метилпиримидин-4-он (ABMP, И-25.166) является сильным индуктором 20 циркулярного интерферона [22]. 2-Амино-5-бром-6-фенилпиримидин-4-он (ABPP, бропиримин), и особенно его фторированные аналоги (ABmFPP, ABoFPP), менее токсичны, чем ABMP, и обладают значительно более выраженным противовирусным действием и интерферогенной активностью [24]. Вместе с тем 25 2-амино-5-иод-6-фенилпиримидин-4-он (AIPP) является слабым индуктором интерферона, но самым эффективным противовирусным агентом в отношении *herpes simplex*, *semliki forest*. ABPP, AIPP, ABmFPP обладают противоопухолевой активностью на меланоме B16, аденокарциноме 755, лейкемии 388 и подавляют у разных животных развитие метастаз, при этом проявляют синергетическое 30 действие в комбинации с другими терапевтическими агентами, особенно с циклофосфамидом, цисплатиной, со снижением эффективной дозы каждого из препаратов и их токсичности [24].

Отсутствие корреляции между структурой и биологической активностью производных 2-аминопиримидинов являются стимулом для создания новых

фармакологически ценных препаратов широкого спектра действия в данном классе соединений.

- Наиболее близкими заявляемой группе соединений по химическому строению являются производные изоцитозина. В качестве прототипа выбраны
5 представленные выше 2-амино-5-галоид-6-фенилпиримидин-4-оны (ABPP - бропиримин, AIPP) [24]. Выбор основан на его совпадении с заявляемым веществом по выраженной биологической активности: противовирусное, интерферогенное действие, но расширены границы их возможного применения в качестве антимикробных, антихламидийных и противоопухолевых препаратов.
- 10 Объект изобретения и прототип принадлежат к классу пиримидинов.

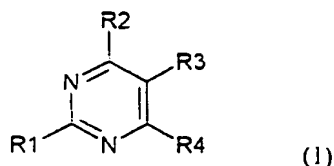
Задача изобретения.

- Задачей изобретения является расширение арсенала препаратов профилактического и терапевтического действия, конкретно - получение новых
15 химических соединений, обладающих выраженной антимикробной (особенно в отношении штамма микобактерий, резистентных к существующим лекарственным препаратам), противовирусной и иммуностимулирующей (интерферогенной) активностью при низкой токсичности. Создание целевых биологически активных веществ, отличающихся от прототипа по структуре и физико-химическим
20 свойствам, а также по спектру и механизму биологического действия на определенные виды болезнетворных микроорганизмов и патологические процессы, вызываемые ими, в перспективе открывает возможность их практического применения и как таковых, и в сочетании с другими лекарственными препаратами различного назначения.

25

Сущность изобретения.

- Поставленная задача решается путем синтеза новой группы пиримидиновых оснований - производных 2-амино-6-ариллоксипиримидинов и промежуточных продуктов их синтеза общей формулы (I):
30



где, предпочтительно, R_1 выбран из группы: amino-, C_1 - C_4 -моноалкиламино-, диалкиламино-, карбоксилалкиламино-, ариламино-, гетериламиногруппы;

5 R_2 - атомы галогена, алкил-, гидроксид-, amino- или алкоксигруппы;

R_3 - атомы водорода или галогена;

R_4 - атом галогена, арилоксигруппы с функциональными заместителями X в орто-, мета-, пара-положениях арильного фрагмента, где заместители X : атомы галогена, C_1 - C_4 -алкил-, циклоалкил-, алкенил-, алкокси-, нитрогруппы,

10 а также фармакологически приемлемые производные соединений формулы (1), например, N-ацил-, N-алкилзамещенные по экзоциклической аминогруппе или гетероатому (типа $R_1 = \text{NHCOCH}_3$; R_2, R_3, R_4 - см. выше; N_1 - или N_2 -алкил; $R_2 = \text{O}$; R_1, R_3, R_4 - см. выше), а также соли щелочных (Na) и щелочноземельных металлов (Ca, Mg, Zn) или минеральных кислот (например, гидрохлорид) указанных
15 веществ.

При конструировании новых биологически активных соединений среди производных 2-аминопиримидинов использовался рациональный принцип (подход), а именно синтез структурных аналогов, ибо целевые вещества отличаются от базовых структур прототипа (ABPP, AIPP) наличием "кислородного мостика" между пиримидиновым циклом и арильным радикалом, а также присутствием
20 других заместителей и функциональных групп в четных и нечетных положениях пиримидина в различных комбинациях.

Заявляемое вещество из группы производных 2-амино-6-арилоксипиримидинов является новым, поскольку оно не известно из доступных
25 источников информации. Биологическая активность заявляемых объектов неизвестна, что позволяет считать данное решение изобретением. Обосновывая суть изобретения, следует отметить, что на современном этапе развития науки и техники невозможно предсказать в каждом конкретном случае биологическую активность сложных гетероциклических соединений, содержащих различного рода заместители
30 в разных положениях гетероцикла и экзоциклических функциональных группах. Поэтому новизна настоящего изобретения состоит в экспериментальном

обнаружении и доказательстве определенных видов биологической активности на различных тест-системах: антимикробное, противовирусное и иммуностимулирующее действие. Соединения указанной выше формулы и их фармакологически приемлемые производные могут быть активными ингредиентами лекарственных форм препаратов.

Общий метод синтеза заявляемых веществ.

Предлагаемый нами синтез заявляемых веществ включает следующие основные этапы (смотри прилагаемую общую схему синтеза веществ):

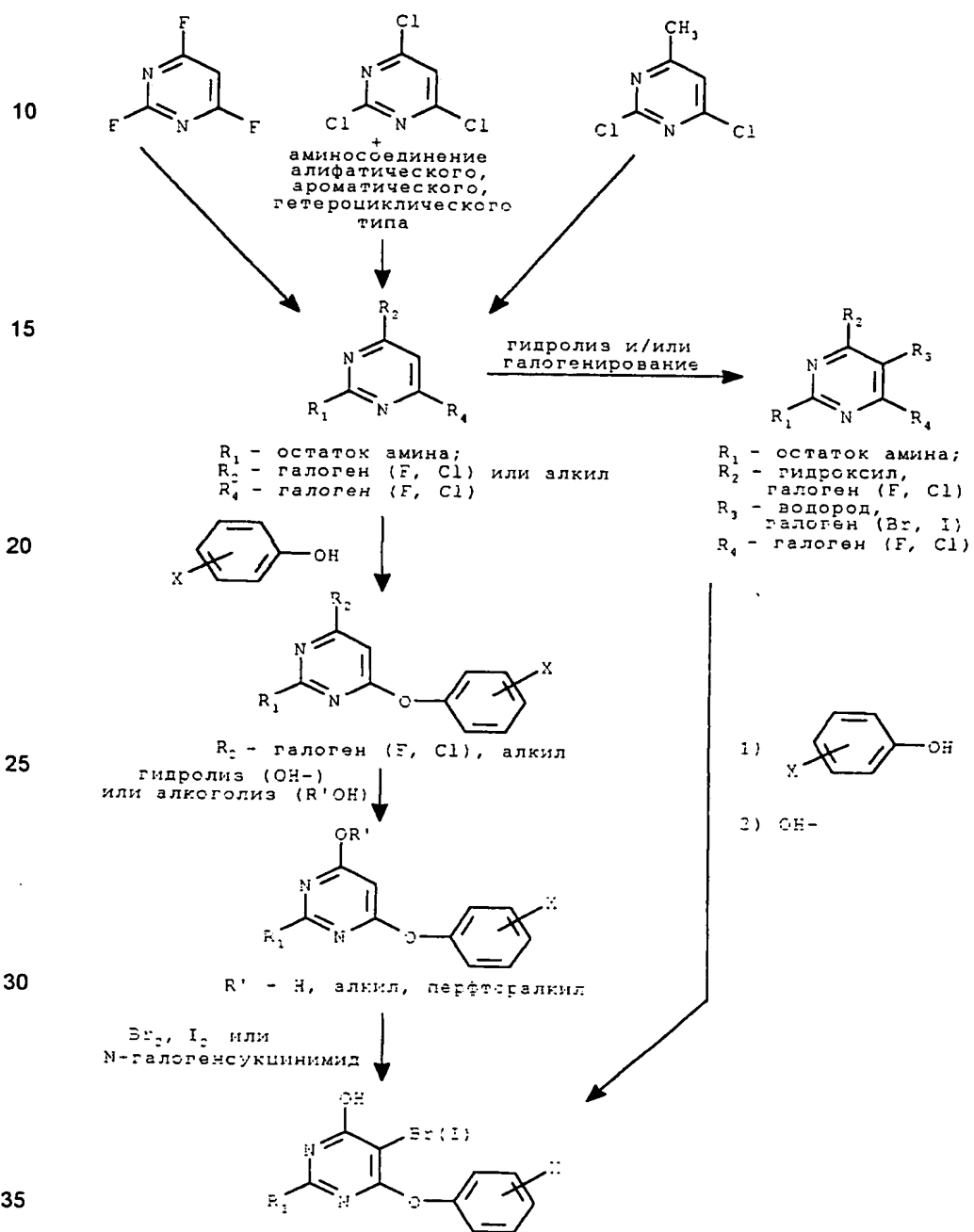
1. Синтезируют промежуточные 2-амино(замещенные amino)- R_1 , $4R_2$, $5R_3$, $6R_4$ -пиримидины (где R_1 – см. общую формулу; R_2 , R_4 - атомы галогена - F, Cl, - алкил, гидроксил; R_3 - атомы водорода, галогена - Br, I; R_4 - атом галогена - F, Cl) взаимодействием 2,4,6-трифтор(трихлор)-пиримидинов, 2,6-дихлор-4-алкил-пиримидинов реакцией с аммиаком и различными аминами и реакцией образовавшихся 2-амино(замещенных amino) - R_1 , $4R_2$, $6R_4$ -пиримидинов (где R_2 - атом галогена, алкил, R_4 - атом галогена) со щелочами и (или) галогенирующими агентами.
2. Конденсируют 2-амино(замещенные amino) R_1 - $5R_3$ -4,6-дигалоген(6-моногоалоген)пиримидины, полученные на первом этапе, с производными фенола с образованием соответствующих 2-амино(замещенных amino) R_1 - $4R_2$, $5R_3$ -6-(арилокси)пиримидинов (где R_1 , R_2 , R_3 - см.п.1) с различными заместителями (X) в арильном фрагменте (см. общую формулу (1))
3. Проводят гидролиз или алкоголиз синтезированных на втором этапе 2-амино(замещенных amino) R_1 - $4R_2$, $5R_3$ -6-(арилокси)пиримидинов, содержащих атом галогена в положении 4, с получением соответствующих производных 2-амино(замещенных amino)- R_1 -4-гидрокси(алкокси)- $5R_3$ -6-арилоксипиримидинов
4. Проводят электрофильное галогенирование по положению 5 2-амино(замещенных amino)- R_1 -4-гидрокси(алкокси)-6-(арилокси)пиримидинов, синтезированных на третьем этапе, с получением соответствующих 2-амино(замещенных amino)- R_1 -5-бром(иод)-6-(арилокси)пиримидинов.

В основе реализации синтеза целевых соединений лежат общие способы получения для всех членов группы с учетом характера химических реакций на каждом из указанных выше этапах синтеза. Вместе с тем, с химической

Общая схема синтеза веществ.

Везде R_1 - амино, C_1 - C_4 -моноалкиламино, карбоксиалкиламино-, ариламино-, гетериламино-, ациламиногруппы;

X - заместители в орто-, мета-, пара-положениях арильного фрагмента: атомы галогена, C_1 - C_4 -алкил, циклоалкил, алкокси, нитрогруппа.



- точки зрения имеется выбор иных вариантов синтеза промежуточных и конечных продуктов, а также возможно упрощение процесса их получения за счет совмещения отдельных стадий. Так, если это необходимо, можно проводить прямое галогенирование по положению 5 пиримидинового цикла на стадии получения
- 5 промежуточных 2-амино(замещенных аминам) R_1 -4,6-дигалоген-5- R_3 -пиримидинов (R_3 – бром или иод) и затем осуществлять конденсацию образующихся тригалогенпиримидинов с фенолами и далее проводить гидролиз до конечных 2-амино(замещенных аминам) R_1 -4-гидрокси-5-галоген-6-арилокси-пиримидинов (см. общую схему I синтеза веществ). Кроме того, принципиально возможна прямая
- 10 конденсация производных 6-фторизоцитозина с фенолами с выделением заявляемых веществ. При этом определяющими факторами являются технологичность процесса, его экономическая целесообразность с учетом доступности исходного сырья, выхода, способов очистки промежуточных и конечных веществ.
- 15 Химические соединения, синтезируемые на всех указанных выше этапах, являются объектами изобретения как возможные терапевтические препараты или полупродукты их получения.

Раскрытие изобретения.

Сущность изобретения поясняется:

- 20 - представленной выше общей схемой I получения целевых веществ,
- 21 примером их синтеза со сводными таблицами физико-химических характеристик, где:
- Примеры 1-8. Конкретные варианты выполнения 1 этапа синтеза заявляемых веществ (получения промежуточных соединений), т.е. 2-амино(замещенных аминам)- R_1 -4- R_2 , 5- R_3 , 6- R_4 -пиримидинов (где R_1 – остаток амина; R_2 – атом галогена – F, Cl, – алкил, гидроксил; R_3 – атомы водорода, галогена – Br, I; R_4 – атом галогена – F, Cl), с указанием методов синтеза, выхода, физико-химических характеристик веществ, включая обобщенные данные по синтезу 2-аминозамещенных-4,6-дифторпиримидинов (Таблица 1) и производных 6-фторизоцитозина (Таблица 2).
- 25 Примеры 9-11. Конкретные варианты выполнения 2 этапа синтеза заявляемых веществ – получение целевых 2-амино(замещенных аминам)- R_1 -4- R_2 , 5- R_3 -6-(X-арилокси)пиримидинов (где R_1 , R_2 , R_3 указаны в примерах 1-8; X – различные заместители в арильном фрагменте), с указанием методов синтеза, выхода, физико-химических характеристик, включая обобщенные данные по синтезу 2-амино-4-фтор-
- 30

6-(X-арилокси)пиримидинов (Таблица 3) и 2-амино-4-хлор(метил)-6-(X-арилокси)-пиримидинов (Таблица 4).

Примеры 12-15. Конкретные варианты выполнения 3 этапа синтеза заявляемых веществ – получение целевых 2-амино(замещенных амино) R_1 -4-гидрокс(алкокси)-5 R_2 -6-(X-арилокси)пиримидинов (где R_1 , R_2 , X указаны выше), с указанием методов синтеза, выхода, физико-химических характеристик, включая обобщенные данные Таблицы 5.

Примеры 16-18. Конкретные варианты выполнения 4 этапа синтеза заявляемых веществ – получение целевых 2-амино(замещенных амино) R_1 -4-гидрокс-5-галоген-6-(X-арилокси)пиримидинов (где R_1 , X указаны выше) с указанием методов синтеза, выхода, физико-химических характеристик, включая обобщенные данные по синтезу 2-амино(замещенных амино)-5-бром-6-(X-арилокси)пиримидинов и 2-амино(замещенных амино)-5-иод-6-(X-арилокси)пиримидинов (Таблицы 6 и 7).

Примеры 19-21. Конкретные варианты получения N-ацил-, N-алкилпроизводных 2-амино-6-(арилокси)пиримидинов и их солей.

- семью сериями экспериментов по определению биологической активности и токсичности заявляемых соединений - производных 2-аминопиримидина - с приведением сравнительных экспериментальных данных (таблицы 8-16), где:

Эксперимент 1 - определение действия заявляемых соединений на *Chlamydia trachomatis* (с Таблицей 8),

Эксперимент 2 - определение действия заявляемых соединений на вирус простого герпеса (с Таблицей 9),

Эксперимент 3 - определение интерферониндуцирующей активности заявляемых соединений (с Таблицей 10),

Эксперимент 4 - определение антимикробного действия заявляемых соединений (с Таблицей 11),

Эксперимент 5 - определение максимальной переносимой дозы (с Таблицей 12),

Эксперимент 6 - определение психодепрессивного действия заявляемых соединений (с Таблицей 13),

Эксперимент 7 - определение противоопухолевой активности 2-метиламино-4-окси-6-фторпиримидина (с Таблицами 14-16)

Синтез заявляемых соединений.

Пример 1. Вариант выполнения 1 этапа синтеза заявляемых веществ – базового промежуточного вещества по модифицированному нами способу, а именно:

2-амино-4,6-дифторпиримидина (I).

- 5 К 250 г (4.3 моль) порошкообразного сухого фтористого калия приливали раствор 5.2 г дибензо-18-краун-6-эфира в 155 мл абсолютного диметилформамида. Смесь сильно перемешивали в течение 15-20 минут при 50°C и затем приливали 175 г (0.95 моль) 2,4,6-трихлорпиримидина. По окончании экзотермической реакции массу нагревали при перемешивании до 160°C в течение 2 часов, затем
- 10 температуру поднимали до 175-190°C и отгоняли трифторпиримидин с примесью диметилформамида, собирая фракцию с т.кип.95-120°C. После поворной дистилляции продукта получали 115 г (90%) 2,4,6-трифторпиримидина (т.кип.98-101°C), который смешивали с 230 мл воды, массу переносили в реактор и при охлаждении и перемешивании прикапывали 206 мл
- 15 25%-го водного аммиака при температуре реакционной массы не выше 25°C. После прибавления аммиачного раствора смесь интенсивно перемешивали 1 час при 5-10°C и 1.5 часа при комнатной температуре. Белый кристаллический осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, отжимали и сушили до постоянного веса. Перекристаллизовывали 106.6 г сухого продукта (смесь изомеров) из 150 мл
- 20 диметилформамида*. Получали 80 г (75%) хроматографически однородного 2-амино-4,6-дифторпиримидина (I) в виде бесцветных кристаллов с т.пл.207-210°C с разл. Вычислено для $C_4H_3F_2N_2$ (131.09), %: N – 32.05; F – 28.99. Найдено %: N – 31.98; F – 28.81. ПМР спектр, $DMCO-d_6$, δ , м.д.: 6.02 с (1H, C⁴-H), 7.45 с (2H, NH₂). ЯМР¹⁹F (относ. CF_3COOH), δ , м.д.: - 19.60 с (2F, C⁴-F, C⁶-F). УФ спектр (метанол):
- 25 $\lambda_{max,1}$ 225 нм ($I_g \in 4.14$); $\lambda_{max,2}$ 265 нм ($I_g \in 3.88$).

*) В маточном растворе остается изомерный 4-амино-2,6-дифторпиримидин.

Пример 2. Вариант выполнения 1 этапа синтеза заявляемых веществ – промежуточного вещества, а именно: 2-этиламино-4,6-дифторпиримидина (II).

- 30 К смеси 6.7 г (0.05 моль) 2,4,6-трифторпиримидина (см. Пример 1) в 10 мл воды прикапывали 5.4 г (0.12 моль) этиламина в 20 мл воды при перемешивании и температуре 0-5°C. Массу перемешивали в течение 1 часа при 10°C, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из спирта.

Получали 5.57 г (70%) хроматографически однородного 2-этиламино-4,6-дифторпиримидина (II) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 73-75°C. Вычислено для $C_6H_7F_2N_2$ (159.12), %: N – 26.20; F – 23.86. Найдено %: N – 26.60; F – 23.67.

ПМР спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 1.12 т (3H, CH_3), 3.2 к (2H, CH_2), 6.12 д (1H, C^5 -H).

5 8.15 с (1H, NH). ЯМР ^{19}F (относ. CF_3COOH), δ , м.д.: - 20.3 с (2F, C^4 -F, C^6 -F).

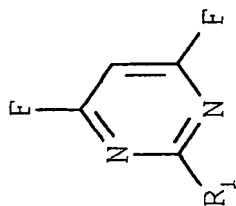
УФ спектр (метанол): $\lambda_{\text{макс.1}}$ 235 нм ($\lg \epsilon$ 4.27); $\lambda_{\text{макс.2}}$ 270 нм ($\lg \epsilon$ 3.45).

Пример 3. Вариант выполнения 1 этапа синтеза заявляемых веществ – промежуточного вещества, а именно: N-(4,6-дифторпиримидил-2)глицина (III).

- 10 К раствору 4.5 г (0.06 моль) глицина в 30 мл воды при перемешивании прибавляли 8 г (0.06 моль) 2,4,6-трифторпиримидина и затем прикапывали раствор 6.36 г (0.06 моль) углекислого натрия в 20 мл воды при температуре 20-25°C. Смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов и после охлаждения подкисляли муравьиной кислотой до pH 3.5 – 4. Осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и
- 15 сушили. Получали 7 г (62%) N-(4,6-дифторпиримидил-2)глицина (III) в виде бесцветных кристаллов с т.разл. >152°C; R_f 0.72, силуфол УФ 254 в системе хлороформ-метанол 4:1. Вычислено для $C_6H_5F_2N_3O_2$ (189.12), %: N – 22.22; F – 20.09. Найдено %: N – 22.31; F – 21.10. ПМР спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 3.95 к (2H, CH_2), 6.3 д (1H, C^5 -H, $J = 3.5$ Гц), 8.40 с (1H, NH). УФ спектр (метанол): $\lambda_{\text{макс.1}}$ 235
- 20 нм ($\lg \epsilon$ 4.40); $\lambda_{\text{макс.2}}$ 265 нм ($\lg \epsilon$ 3.56).

Аналогично примерам 1, 2, 3 синтезирован ряд целевых 2-(замещенных amino)-4,6-дифторпиримидинов, представленных в Таблице 1

Таблица 1. 2-Аминозамещенные-4,6-дифторпиримидины
(R_1 - остаток амина: R_3 - H, R_5 - R_6 - R_7) формулы



N°	Соединение	Выход продукта %	Т. пл. °C	УФ спектр (CH ₃ OH)λ _{max} (lgε)	ЯМР, δ, м.д.	
					H ¹ , ДМСО-d ₆	F ¹⁹ (CF ₃ COOH)
IV	NHCH ₃	57 ^a	132-133	234 (4.25) 270 (3.38)	2.75 д (3H, CH ₃), 6.1 д (1H, C ⁵ -H), 8.0 с (1H, NH)	- 19.80
V	N(CH ₃) ₂	47 ^b	43-44	239 (4.59) 260 плечо	3.1 с (6H, CH ₃), 6.3 д (1H, C ⁵ -H)	- 20.20
VI	N(C ₂ H ₅) ₂	49 ^b	65°/ 2 мм	242 (4.32) 274 (3.58)	1.05 т (3H, CH ₃), 3.5 к (4H, 2CH ₂), 6.16 д (1H, C ⁵ -H)	- 20.05

VII	NH(n-C ₃ H ₇)	61 ^b	Масло	236 (4.29) 272 (3.41)	0.95τ(3H,CH ₃), 1.6м(2H, CH ₂), 2.67 м (2H, CH ₂), 6.15 д (1H, C ⁵ -H)	- 20.40
VIII	NH(H-C ₄ H ₉)	63 ^b	Масло	237 (4.30) 271 (3.38)	0.95τ(3H,CH ₃), 1.35м (2H,CH ₂), 1.65м(2H, CH ₂), 6.0κ(1H,NH)	- 20.90
IX	NH(CH ₃ C ₆ H ₅)	75 ^a	82-84	236 (4.43) 270 плечо	4.35κ(2H,CH ₂), 6.5д(1H, C ⁵ -H), 7.45τ(5H,C ₆ H ₅), 8.8 τ (1H,NH)	- 20.46
X	NHCH(CH ₃)COOH	63 ^a	87-88	235 (4.06) 260 (3.41)	1.35τ(3H,CH ₃), 4.25с (1H,CH), 6.25д(1H, C ⁵ -H), 8.2 с (1H,NH)	- 19.25
XI	Morpholyl	77	120-122	243 (4.37) 270 плечо	3.7 (8H,4CH ₂), 6.33д (1H, C ⁵ -H)	- 21.47
XII	Piperidyl	76	46-48	245 (4.23)	1.6 с (4H,2CH ₂), 3.65 с (4H,2CH ₂), 5.8 с (1H, C ⁵ -H)	- 21.29

Кристаллизация из: а) этанола, б) гексана

Все вещества хроматографически однородны - ТСХ (силуфол УФ 254) в системе хлороформ-метанол 20:1

Пример 4. Вариант выполнения 1 этапа синтеза заявляемых веществ – промежуточного вещества, а именно: 2-амино-5-бром-4,6-дифторпиримидина (XIII).

Смесь 2.8 г (0.021 моль) 2-амино-4,6-дифторпиримидина (I), 3.9 г (0.024 моль) N-бромсукцинимида в 50 мл хлороформа кипятили в течение 3 часов до полного превращения исходного пиримидина (контроль ТСХ). Растворитель выпаривали в вакууме и твердый остаток перекристаллизовывали из этилацетата. Получали 3.3 г (73%) хроматографически однородного 2-амино-5-бром-4,6-дифторпиримидина (XIII) в виде бесцветных кристаллов с т.разл. 195°C. Вычислено для $C_4H_2BrF_2N_2$: (210.1), %: Br – 38.09; F – 18.09; N – 20.00. Найдено %: Br – 38.05; F – 18.27; N – 20.21. ПМР спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 7.95 с (2H, NH₂). УФ спектр (метанол): $\lambda_{\text{макс.1}}$ 228 нм ($\lg \epsilon$ 4.28); $\lambda_{\text{макс.2}}$ 270 нм ($\lg \epsilon$ 3.97).

Пример 5. Вариант выполнения 1 этапа синтеза заявляемых веществ – промежуточного вещества, а именно: 2-этиламино-4-гидрокси-6-фторпиримидина (XIV).

К смеси 4.0 г (0.026 моль) 2-этиламино-4,6-дифторпиримидина (I) в 40 мл 50%-го водного ацетона добавляли раствор 3 г (0.054 моль) гидроокиси калия в 30 мл воды. Массу нагревали при 80°C в течение 1 часа до исчезновения на хроматограмме исходного вещества и затем прибавляли 2.85 г (0.06 моль) муравьиной кислоты до pH 6. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили. Получали 3.3 г (81%) 2-этиламино-4-гидрокси-6-фторпиримидина (XIV) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 173-175°C (из этанола). Вычислено для $C_6H_8FN_2O$ (157.15), %: N – 26.74; F – 12.09. Найдено %: N – 26.70; F – 11.99. R_f 0.28. ПМР спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 1.1 м (3H, CH₃), 3.35 к (2H, CH₂), 5.2 д (1H, C⁵-H), 7.2 с (1H, NH). УФ спектр (метанол): $\lambda_{\text{макс.1}}$ 225 нм ($\lg \epsilon$ 3.94); $\lambda_{\text{макс.2}}$ 277 нм ($\lg \epsilon$ 4.08).

Пример 6. Вариант выполнения 1 этапа синтеза заявляемых веществ – промежуточного вещества, а именно: N-(4-гидрокси-6-фторпиримидил-2)- α -аланина (XV).

К смеси 7.3 г (0.037 моль) N-(4,6-дифторпиримидил-2)- α -аланина (X) в 20 мл ацетона добавляли 16.12 г (0.11 моль) гидроокиси калия в 20 мл воды. Массу

- нагревали при 80°C в течение 1 часа до исчезновения на хроматограмме исходного вещества и затем частично отгоняли в вакууме растворитель и подкисляли муравьиной кислотой до pH 6. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством ледяной воды и сушили.
- 5 Получали 5.92 г (80%) N-(4-гидрокси-6-фтор-пиримидил-2)- α -аланина (XV) в виде бесцветных кристаллов с т.разл. >125°C; R_f 0.58. Вычислено для $C_7H_7FN_3O_3$ (200.16), %: N – 20.99; F – 9.49. Найдено %: N – 20.72; F – 9.54. ПМР спектр, $DMCO-d_6$, δ , м.д.: 1.35 с (3H, CH_3), 4.25 с (1H, CH), 5.8 д (1H, C^4 -H), 7.76 с (1H, NH). ЯМР¹⁹F (относ. CF_3COOH), δ , м.д.: - 13.0 с (1F, C^6 -F). УФ спектр (метанол):
- 10 $\lambda_{max.1}$ 225 нм (lg ϵ 3.89); $\lambda_{max.2}$ 274 нм (lg ϵ 4.05).

Пример 7. Вариант выполнения 1 этапа синтеза заявляемых веществ – промежуточного вещества, а именно: 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-фторпиримидина (XVI).

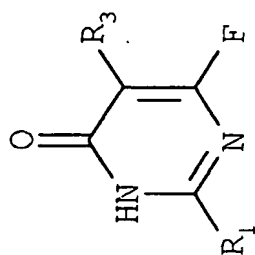
- 15 К раствору 7.2 г (0.128 моль) гидроокиси калия в 120 мл воды прибавляли 15 г (0.116 моль) 2-амино-4-гидрокси-6-фторпиримидина и нагревали до 45°C. Затем медленно прикапывали 18.7 г (0.117 моль) брома и перемешивали массу в течение 2 – 2.5 часов до полного превращения исходного пиримидина (контроль ТСХ). Смесь подщелачивали водным аммиаком до pH 8.5, а затем нейтрализовали
- 20 разбавленной уксусной кислотой до pH 6. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Получали 2.2 г (91%) 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-фторпиримидина (XVI) в виде бесцветных кристаллов с т.разл. 275°C (метанол). Вычислено для $C_4H_3BrFN_3O$ (208.1), %: Br – 38.46; F – 9.13; N – 20.19. Найдено %: Br – 38.31; F – 9.05; N – 20.04. ПМР спектр, $DMCO-d_6$,
- 25 δ , м.д.: 7.33 с (2H, NH_2); 11.3 с (1H, NH). УФ спектр (метанол): $\lambda_{max.}$ 280 нм (lg ϵ 3.47).

Пример 8. Вариант выполнения 1 этапа синтеза заявляемых веществ – промежуточного вещества, а именно: 2-амино-4-гидрокси-5-иод-6-фторпиримидина (XVII).

- 30 К раствору 2.5 г (0.063 моль) гидроокиси натрия в 250 мл воды присыпали 7.5 г (0.058 моль) 2-амино-4-гидрокси-6-фторпиримидина и затем равномерно прикапывали раствор 14.8 г (0.058 моль) иода в 480 мл хлороформа. Смесь перемешивали при 40°C до почти полного обесцвечивания иода и полного

- превращения исходного пиримидина (контроль ТСХ), после чего подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8.5, а затем нейтрализовали разбавленной уксусной кислотой до pH 6. Осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и сушили. Получали 12.7 г (86%) 2-амино-4-гидрокси-5-иод-6-фторпиримидина
- 5 (XVII) в виде светло-желтых кристаллов с т.разл. 285°C (метанол). Вычислено для $C_4H_3FIN_3O$ (208.1), %: F – 7.45; I – 49.80; N – 16.47. Найдено %: F – 7.60; I – 49.69; N – 16.38. ПМР спектр, $DMCO-d_6$, δ , м.д.: 7.30 с (2H, NH_2); 11.20 с (1H, NH). УФ спектр (метанол): $\lambda_{max,1}$ 230 нм ($lg \epsilon$ 4.00); $\lambda_{max,2}$ 285 нм ($lg \epsilon$ 4.06).
- 10 Аналогично примерам 5, 6, 7, 8 синтезированы целевые производные изоцитозина, представленные в Таблице 2.

Таблица 2. Прогнодние б-фторизационна формулы *



Соединение			Выход % **	Т. пл °C	УФ спектр (CH ₃ OH)λ _{max} (lgε)	ЯМР, δ, м.д.	
N°	R ¹	R ³				H ¹ , ДМСО-d ₆	F ¹⁹ (CF ₃ COOH)
XVIII	NH ₂	H	90	280 разл.	223 (3.92) 272 (4.04)	5.15д(1H,C ⁵ -H), 7.1с (2H,NH ₂), 14.1с(1H,NH)	- 13.08
XIX	NHCH ₃	H	83	226 разл.	223 (3.90) 276 (4.06)	2.8 д (3H,CH ₃), 5.15 с (1H,C ⁵ -H), 11.2с(1H,NH)	- 13.15
XX	N(CH ₃) ₂	H	79	221 разл.	224 (3.93) 276 (4.10)	3.05 с (3H,CH ₃), 5.25 с (1H,C ⁵ -H), 11.4с(1H,NH)	- 13.18
XXI	NHC ₂ H ₅	Br	78	237 разл.	231 (3.84) 286 (3.93)	1.11τ(3H,CH ₃), 3.3κ(2H, CH ₂), 7.3с(1H,NH), 11.5с (1H,NH)	- 13.20

XXII	NH(CH ₂ C ₆ H ₅)	H	94	185- 186	225 (4.00) 275 (4.08)	4.5к(2H,CH ₂), 5.25д(1H, C ⁵ -H), 5.5с(1H,NH), 7.53 м(5H,C ₆ H ₅), 10.2с(1H,NH)	- 13.20
XXIII	NHCH ₃	Br	80	244 разл.	230 (3.82) 285 (3.88)	2.81д(3H,CH ₃), 7.2с(1H, NH), 11.55с(1H,NH)	- 14.10
XXIV	NHCH ₃	I	77	278 разл.	230 (4.02) 290 (4.09)	2.8с(3H,CH ₃), 7.25с(1H, NH), 11.6с(1H,NH)	- 14.00
XXV	NHCH ₂ COOH	H	79	170 разл.	224 (3.94) 278 (4.11)	3.95к(2H,CH ₂), 5.2д(1H, C ⁵ -H), 7.3с(1H,NH), 11.1 с(1H,NH)	- 13.20

* Здесь и далее равнозначно может быть представлена таутомерная оксиформа изопитозинов

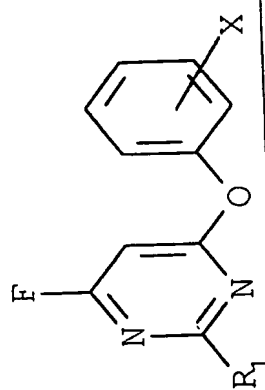
** После перекристаллизации: вещества хроматографически однородны.

Пример 9. Вариант выполнения второго этапа синтеза заявляемого вещества, а именно: 2-амино-4-фтор-6-феноксипиримидина (XXVI).

- К суспензии 6.56 г (0.05 моль) 2-амино-4,6-дифторпиримидина (I) в 30 мл
5 диметилформамида прибавляли 3.5 г (0.025 моль) углекислого калия и 5.17 г
(0.055 моль) фенола. Смесь нагревали при перемешивании при 90-95°C в течение
5 часов до исчезновения исходного пиримидина (контроль ТСХ) и по окончании
реакции смешивали с 5-кратным объемом ледяной воды. После 1 – 1.5 часового
перемешивания при 0-5°C осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.
10 После перекристаллизации из смеси хлороформгексан получали 9.2 г (90%)
хроматографически однородного 2-амино-4-фтор-6-феноксипиримидина (XXVI)
в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 168-170°C. Вычислено %: F – 9.26; N –
20.48. Найдено %: F – 9.17; N – 20.68. ПМР спектр, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 5.85 с (1H,
C⁵-H), 7.2 - 7.4 м (7H, C₆H₅ + NH₂). УФ спектр (метанол): λ_{макс.1} 236 нм (lg ε 4.20),
15 λ_{макс.2} 265 нм (lg ε 3.71).

Аналогично примеру 9 синтезирован ряд целевых производных 2-амино-4-фтор-6-
(X-арилокси)пиримидинов, представленных в Таблице 3.

Таблица 3. 2-Амино-4-(фтор-6-(X-арисоксипиридинили)фенокси



Соединение		Выход % *	Т. пл. °C	УФ спектр (CH ₃ OH)λ _{max} (lgε)	ЯМР ¹ H, δ, м.д. DMSO-d ₆
N°	R ₁				
XXVII	NH ₂	92	168-170	221 (4.19) 269 (3.90)	2.75 д (3H, CH ₃), 6.1 д (1H, C ⁵ -H), 8.0 с (1H, NH)
XXVIII	NH ₂	94	230-232	220 (4.24) 270 (3.85)	2.40 с (3H, CH ₃), 5.90 с (1H, C ⁵ -H), 7.21-7.40 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)
XXIX	NH ₂	95	161-162	220 (4.27) 265 (3.88)	1.2 м (3H, CH ₃), 2.7 к (2H, CH ₂), 5.8 с (1H, C ⁵ -H), 7.1-7.4 (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)
XXX	NH ₂	93	125-127	267 (3.92)	0.9 т (3H, CH ₃), 1.55 м (2H, CH ₂), 2.6 м (2H, CH ₂), 5.8 с (1H, C ⁵ -H), 7.15-7.35 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)

XXXI	NH ₂	4'-CH(CH ₃)- C ₂ H ₅	89	105-106	266 (4.25)	0.9τ+1.2δ(6H,2CH ₃), 1.56τ (2H, CH ₂) 2.6 м (1H,CH), 5.75 c (1H, C ⁵ -H), 7.08-7.15 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)
XXXII	NH ₂	4'-C(CH ₃) ₃	88	151-152	266 (4.31)	1.29 c (9H,3CH ₃), 5.79 c (1H,C ⁵ -H), 7.04-7.28 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)
XXXIII	NH ₂	2'-CH ₂ CH=CH ₂	85	150-153	265 (3.78)	3.3 м (2H,CH ₂),5.05τ (2H,CH ₂), 5.6 c(1H,C ⁵ -H),5.8 м (1H,CH), 7.2-7.4 м (6H,C ₆ H ₄ + NH ₂)
XXXIV	NH ₂	4'-cyclohexyl	87	155-157	267 (4.18)	1.40 м + 1.81 м (11H,C ₆ H ₁₁), 5.77 c (1H,C ⁵ -H),7.0-7.25м(6H, C ₆ H ₄ + NH ₂)
XXXV	NH ₂	2'-F	98	141-143	225 (4.28) 270 (3.83)	6.07 c (1H,C ⁵ -H), 7.25 c (2H, NH ₂),7.4-7.5 м (4H, C ₆ H ₄)
XXXVI	NH ₂	4'-F	91	223-224	215 (4.15) 270 (3.88)	5.9 (1H,C ⁵ -H), 7.2-7.5 (6H,C ₆ H ₄ + NH ₂)
XXXVII	NH ₂	4'-I	86	242-244	273 (4.09)	5.87 c (1H,C ⁵ -H), 6.86 д + 7.83 д (4H, C ₆ H ₄), 7.13 c (2H, NH ₂)

XXXVIII	NH ₂	2'-OCH ₃	87	190-192	225 (4.37) 270 (3.89)	3.8 c (3H, OCH ₃), 5.6 c (1H, C ⁵ -H), 7.05-7.3 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)
XXXIX	NH ₂	3'-OCH ₃	89	162-163	225 (4.32) 270 (3.92)	3.68 c (3H, OCH ₃), 5.8 c (1H, C ⁵ -H), 7.15-7.26 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)
XL	NH ₂	4'-OCH ₃	93	201-202	226 (4.28) 270 (3.94)	3.75 c (3H, OCH ₃), 5.75 c (1H, C ⁵ -H), 7.10-7.28 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)
XLI	NH ₂	4'-NO ₂	89	207-209	220 (4.21) 265 (4.07)	6.1 c (1H, C ⁵ -H), 7.25 c (2H, NH ₂), 7.6-8.4 м (4H, C ₆ H ₄)
XLII	NH ₂	2',4'-диCH ₃	90	173-175	220 (4.23) 270 (3.76)	2.05 c+ 2.25 c (6H, 2CH ₃), 5.75 c (1H, C ⁵ -H), 6.95-7.2 м (5H, 6H ₃ +NH ₂)
XLIII	NH ₂	2',5'-диCH ₃	91	119-120	267 (3.84)	2.1 c+ 2.3 c (6H, 2CH ₃), 5.6 c (1H, C ⁵ -H), 6.7-7.3 м (5H, C ₆ H ₃ +NH ₂)
XLIV	NH ₂	3',4'-диCH ₃	92	166-167	220 (3.97) 268 (4.07)	2.1 c (6H, 2CH ₃), 5.6 c (1H, C ⁵ -H), 6.8-7.1 м (5H, C ₆ H ₃ +NH ₂)
XLV	CH ₃ NH	H	85	127-129	230 (4.19) 268 (3.89)	2.8 д (3H, CH ₃), 5.76 c (1H, C ⁵ -H), 7.1-7.3 м (5H, C ₆ H ₃)

XLVI	$(CH_3)_2N$	H	83	50-52	231 (4.20) 270 (3.69)	3.1 c ($6H, 2CH_3$), 5.85 c (1H, C^5-H), 7.1-7.4 м ($5H, C_6H_5$)
XLVII	C_2H_5NH	H	82	147-149	229 (4.17) 272 (3.74)	1.1τ ($3H, CH_3$), 3.15κ ($2H, CH_2$), 5.75c ($1H, C^5-H$), 7.15-7.4 м ($6H, C_6H_5$), 8.2 c (1H, NH)
XLVIII	$C_6H_5CH_2NH$	H	80	90-93	234 (4.25) 271 (3.59)	4.4 κ ($2H, CH_2$), 5.8 (1H, C^5-H), 7.1-7.3 м ($5H, C_6H_5$), 7.5 м ($5H, C_6H_5$), 8.8 τ (1H, NH)
XLIX	Morpholy	H	72	124-126	240 (4.38) 271 (3.73)	3.65-3.75 м ($8H, CH_2$), 5.72 c (1H, C^5-H)

*) Продолжительность реакции составляет 5-12 часов при 90-95°C.

После перекристаллизации из хлороформа, диоксана выделяли хроматографически чистые продукты.

Пример 10. Вариант выполнения второго этапа синтеза заявляемого вещества, а именно:

2-амино-4-хлор-6-(2'-фторфенокси)пиримидина (L).

К суспензии 8.2 г (0.05 моль) 2-амино-4,6-дихлорпиримидина [14,26] в 30 мл диметилформамида прибавляли 3.5 г (0.025 моль) углекислого калия и 6.16 г (0.055 моль) 2-фторфенола. Смесь нагревали при перемешивании при температуре 115-120°C в течение 6 часов до исчезновения исходного пиримидина (контроль ТСХ) и по окончании реакции смешивали с 5-кратным объемом ледяной воды. После 1-1.5-часового перемешивания при 0-5°C осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. После перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан получали 9.2 г (77%) хроматографически однородного 2-амино-4-хлор-6-(2'-фторфенокси)пиримидина (L) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 171-173°C. Вычислено для $C_{10}H_7ClFN_3O$ (239.6), %: Cl – 14.80; N – 17.54. Найдено %: Cl – 14.61; N – 17.35. ПМР спектр, $DMCO-d_6$, δ , м.д.: 6.38 с (1H, C^5-H); 6.83 с (2H, NH_2); 7.37 м (4H, C_6H_4F). УФ спектр (метанол): $\lambda_{max,1}$ 231 нм (I_g 4.11), $\lambda_{max,2}$ 283 нм (I_g 3.89).

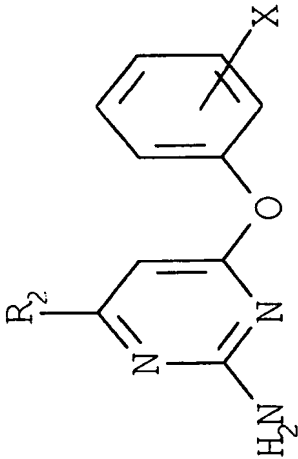
Пример 11. Вариант выполнения второго этапа синтеза заявляемого вещества, а именно:

2-амино-4-метил-6-(2'-метоксифенокси)пиримидина (LI).

К суспензии 7.18 г (0.05 моль) 2-амино-4-метил-6-хлорпиримидина [14] в 30 мл диметилформамида прибавляли 3.5 г (0.025 моль) углекислого калия, 6.8 г (0.055 моль) гваякола и 0.25 г дибензо-18-краун-6-эфира. Смесь нагревали при перемешивании и температуре 115-120°C в течение 9 часов до исчезновения исходного пиримидина (контроль ТСХ). По окончании реакции массу смешивали с 5-кратным объемом ледяной воды, перемешивали при 0°C в течение 1 часа, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. После перекристаллизации из смеси диоксан-гексан получали 8.1 г (70%) хроматографически однородного 2-амино-4-метил-6-(2'-метокси-фенокси)пиримидина (LI) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 203-205°C. Вычислено для $C_{13}H_{12}N_2O_2$ (231.26), %: C – 67.51; N – 18.17, H – 5.23. Найдено %: C – 67.39; N – 18.21; H – 5.19. ПМР спектр, $DMCO-d_6$, δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 5.9 с (1H, C^5-H); 6.3 с (2H, NH_2); 7.1-7.25 м (4H, C_6H_4). УФ спектр (метанол): $\lambda_{max,1}$ 230 нм (I_g 4.23), $\lambda_{max,2}$ 282 нм (I_g 3.92). Аналогично примерам 10 и 11 синтезирован ряд целевых 2-амино-4-хлор(метил)-6-(X-арилокси)пиримидинов, представленных в Таблице 4.

Таблица 4. 2-Амино-4-хлор(метил)-6-(X-арилалкоксипиридинил) соединения

формулы



Соединение			Выход	Т.пл	УФ спектр	ЯМР ¹ H, δ , м.д.
N°	R ²	X	% *	°C	(CH ₃ OH) λ_{max} (lg ϵ)	ДМСO-d ₆
LII	Cl	H	60	183-184	283 (4.32) 285 (3.89)	6.1 c (1H, C ³ -H), 6.6 c (2H, NH ₂), 7.0-7.4 м (5H, C ₆ H ₅)
LIII	Cl	4'-CH ₃	69	219-221	235 (4.10) 283 (3.74)	2.33c(3H,CH ₃),6.03c(1H,C ³ -H), 7.0-7.25 м (6H, C ₆ H ₄ + NH ₂)

LIV	Cl	4'-C ₂ H ₅	65	194- 196	234 (4.09) 283 (3.65)	1.22 м(3H,CH ₃), 2.7м(2H,CH ₂), 6.2 с (1H,C ⁵ -H), 7.2-7.5 м (6H, C ₆ H ₄ + NH ₂)
LV	Cl	4'-C ₃ H ₇	72	164- 165	232 (4.24) 280 (3.83)	0.9м(3H,CH ₃), 1.6м(2H,CH ₂), 2.6м(2H,CH ₂), 6.27с(1H,C ⁵ -H), 7.1-7.4 м (6H, C ₆ H ₄ + NH ₂)
LVI	Cl	2'-CH ₂ CH=CH ₂	74	174- 176	232 (4.20) 280 (3.87)	3.3 м(2H,CH ₂), 5.05π(2H,CH ₂), 5.9 м(1H,CH), 6.25с(1H,C ⁵ -H), 7.15-7.3 м (6H, C ₆ H ₄ + NH ₂)
LVII	Cl	4'-I	69	238- 240	281 (4.18)	6.21 с (1H,C ⁵ -H), 6.90д и 7.87 д (4H, C ₆ H ₄), 7.25 с (2H, NH ₂)
LVIII	Cl	4'-F	68	179- 181	233 (4.16) 286 (3.85)	6.30 с (1H, C ⁵ -H), 7.2-7.4 м (6H, C ₆ H ₄ + NH ₂)
LIX	Cl	4'-Br	57	224- 225	233 (4.17) 275 (3.91)	6.35 с (1H, C ⁵ -H), 7.2-7.4 м (6H, C ₆ H ₄ + NH ₂)
LX	Cl	2'-OCH ₃		170- 172	226 (3.59) 283 (4.32)	3.8с(3H,OCH ₃), 6.0с(1H,C ⁵ -H), 6.75-7.3 м (6H, C ₆ H ₄ + NH ₂)
LXI	Cl	3'-OCH ₃	79	150- 151	225 (3.58) 282 (4.29)	3.85 с (3H,OCH ₃), 6.07 с (1H, C ⁵ -H), 6.82-7.25м (6H,C ₆ H ₄ + NH ₂)

LXII	Cl	4'-OCH ₃	81	204- 205	228 (4.25) 280 (3.88)	3.8с(3H, OCH ₃), 6.2с(1H, C ⁵ -H), 7.15-7.25 м (6H, C ₆ H ₄ + NH ₂)
LXIII	Cl	4'-NO ₂	82	234- 235	225 (4.10) 283 (3.74)	6.45 с (1H, C ⁵ -H), 7.25 с (2H, NH ₂), 7.55-8.40 м (4H, C ₆ H ₄)
LXIV	Cl	2',4'-диCH ₃	59	214- 215	231 (4.23) 285 (3.87)	2.04 с и 2.22 с (6H, 2CH ₃), 6.2 с (1H, C ⁵ -H), 7.0-7.30 м (3H, C ₆ H ₃)
LXV	Cl	3',4'-диCH ₃	58	219- 220	232 (3.11) 284 (4.57)	2.1с(6H, 2CH ₃), 6.0 с(1H, C ⁵ -H), 6.8-7.2 м (5H, C ₆ H ₃ + NH ₂)
LXVI	CH ₃	H	67	163- 165	230 (3.75) 284 (3.91)	2.2с(3H, CH ₃), 5.95 с(1H, C ⁵ -H), 7.05-7.30 м (7H, C ₆ H ₃ + NH ₂)
LXVII	CH ₃	4'-C ₂ H ₅	61	147- 149	231 (3.83) 283 (4.05)	1.25 т (3H, CH ₃), 2.2 с (3H, CH ₃), 2.8к (2H, CH ₂), 5.95 с (1H, C ⁵ -H), 6.4с (2H, NH ₂), 7.05-7.25 м (6H, C ₆ H ₄)
LXVIII	CH ₃	3'-OCH ₃	60	196- 198	229 (4.27) 280 (3.91)	2.15с(3H, CH ₃), 3.8с(3H, OCH ₃), 5.9 с (1H, C ⁵ -H), 6.4 с(2H, NH ₂), 7.15-7.30 м (4H, C ₆ H ₄)

*) Продолжительность реакции составляет 6-20 часов при температуре 115-125°C (контроль ТСХ); в присутствии дибензо-18-краун-6 она сокращается до 4-10 часов. Продукты кристаллизовали из хлороформа, диоксана или их смесей с гексаном и выделяли в хроматографическом чистом виде.

Варианты выполнения третьего этапа синтеза заявляемого вещества, а именно:

Пример 12. 2-амино-4-гидрокси-6-(2'-метоксифенокси)пиримидин (LXIX)

- 5 Смесь 3.78 г (0.015 моль) 2-амино-4-хлор-6-(2'-метоксифенокси)пиримидина (LX) в 35 мл диоксана нагревали до 50-55°C и при перемешивании прикапывали раствор 1.68 г (0.03 моль) гидроокиси калия в 40 мл воды и затем нагревали при 85-90°C в течение 3 – 3.5 часов до исчезновения исходного пиримидина (контроль ТСХ). Реакционную массу упаривали в вакууме, разбавляли водой до 10 60 мл и нейтрализовали разбавленной уксусной кислотой. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. После перекристаллизации из диоксана получали 2.97 г (85%) 2-амино-4-гидрокси-6-(2'-метоксифенокси)пиримидина (LXIX) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 283-285°C с разл. Вычислено для $C_{11}H_{11}N_3O_3$ (233.23), %: C – 56.65; H – 4.75; N – 15 18.02. Найдено %: C – 56.43; H – 4.84; N – 17.97. ПМР спектр, $DMCO-d_6$, δ , м.д.: 3.8 с (3H, OCH_3), 4.7 с (1H, C^5-H), 6.8 с (2H, NH_2); 7.15 – 7.25 м (4H, C_6H_4), 10.75 с (1H, NH). УФ спектр (метанол): $\lambda_{max,1}$ 228 нм ($lg \epsilon$ 4.18), $\lambda_{max,2}$ 278 нм ($lg \epsilon$ 4.11).

Пример 13. 2-амино-4-гидрокси-6-феноксипиримидин (LXX)

- 20 Смесь 3.1 г (0.015 моль) 2-амино-4-фтор-6-феноксипиримидина (XXVI) в 40 мл ацетона нагревали до 40-45°C, при перемешивании прикапывали раствор 1.68 г (0.03 моль) гидроокиси калия в 40 мл воды и затем кипятили в течение 2.5 – 3 часов до исчезновения исходного пиримидина (контроль ТСХ). Реакционную массу 25 упаривали наполовину, разбавляли равным объемом воды и нейтрализовали разбавленной уксусной кислотой. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. После перекристаллизации из метанола получали 2.80 г (90%) хроматографически однородного 2-амино-4-гидрокси-6-феноксипиримидина (LXX) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 285°C с разл. 30 Вычислено для $C_{10}H_9N_3O_2$ (203.21), %: C – 59.10; H – 4.46; N – 20.68. Найдено %: C – 58.98; H – 4.38; N – 20.72. ПМР спектр, $DMCO-d_6$, δ , м.д.: 4.8 с (1H, C^5-H), 6.75 с (2H, NH_2); 7.4 – 7.6 м (5H, C_6H_5), 10.7 с (1H, NH). УФ спектр (метанол): $\lambda_{max,1}$ 225 нм ($lg \epsilon$ 4.08), $\lambda_{max,2}$ 275 нм ($lg \epsilon$ 3.98).

Встречный синтез этого соединения может быть осуществлен конденсацией 2-амино-4-окси-6-фторпиримидина (XVIII) с фенолом в условиях примера 10 при температуре 120°C в течение 10-11 часов с выходом 48%. Физико-химические характеристики 2-амино-4-окси-6-феноксипиримидина были тождественны образцу вещества, описанному выше.

Пример 14. 2-амино-4-метокси-6-феноксипиримидин (LXXI).

- 10 К суспензии 4.4 г (0.02 моль) 2-амино-4-хлор-6-феноксипиримидина (LII) в 20 мл метанола прибавляли 25 мл 1н. раствора метилата натрия и кипятили при перемешивании в течение 2.5 – 3 часов до исчезновения исходного пиримидина (контроль ТСХ). Метанол выпаривали в вакууме, к остатку приливали 50 мл холодной воды, перемешивали и выдерживали при 0-5°C в течение 1 – 1.5 часов.
- 15 Осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили. После перекристаллизации из смеси диоксан-гексан получали 3.87 г (81%) хроматографически однородного 2-амино-4-метокси-6-феноксипиримидина (LXXI) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 76-78°C. Вычислено для $C_{11}H_{11}N_3O_2$ (217.23), %: C – 60.82; H – 5.10; N – 19.34. Найдено %: C – 60.69; H – 5.07; N – 19.41. ПМР спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 3.83 с (3H, OCH₃), 5.35 с (1H, C⁵-H), 6.6 с (2H, NH₂); 7.15 – 7.40 м (5H, C₆H₅). УФ спектр (метанол): λ_{max} 265 нм (lg ϵ 4.33).
- 20

Аналогичным образом это соединение было получено из 2-амино-4-фтор-6-феноксипиримидина (XXVI), но продолжительность реакции составляла 1 – 1.5 часа.

25

Пример 15. 2-амино-4-(1,1-дигидротрифторэтокси)-6-(2'-фторфенокси)пиримидин - LXXII.

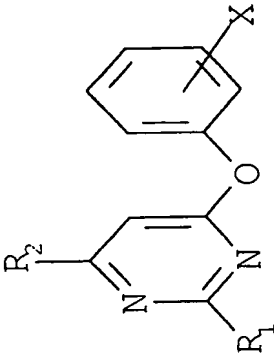
- 30 К раствору 5.05 г (0.05 моль) трифторэтанола в 20 мл диоксана присыпали 2.8 г (0.05 моль) гидроокиси калия. Смесь нагревали при 80-90°C до полного растворения щелочи и затем прибавляли 7.9 г (0.033 моль) 2-амино-4-хлор-6-(2'-фторфенокси)пиримидина (L) и нагревали при 80-90°C при перемешивании в

течение 14 часов до полного исчезновения исходного пиримидина. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток смешивали с водой, кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Получали 1.18 г (78 %) хроматографически однородного 2-амино-4-(1,1-дигидротрифторэтокси)-6-(2'-фторфенокси)пиримидина (LXXII) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 120-121°C. Вычислено для $C_{12}H_6F_4N_2O$ (303.27) %: N - 13.86; F - 25.06. Найдено %: N - 13.79; F - 24.98. ПМР спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 4.8 к (2H, CH_2CF_3), 5.6 с (1H, C^5-H), 6.73 с (2H, NH_2); 7.2 - 7.4 м (4H, C_6H_4). УФ спектр (метанол): λ_{max} , 266 нм ($lg \epsilon$ 4.42).

10 Аналогичным образом это соединение было получено из 2-амино-4-фтор-6-(2'-фторфенокси)пиримидина (XXXV), но продолжительность реакции составляла 2 часа.

15 Аналогично примерам 12, 13, 14, 15 синтезирован ряд целевых производных 2-амино-4-гидрокси(алкокси)-6-(X-арилокси)пиримидинов, представленных в Таблице 5.

Таблица 5. 2-Амино-4-гидрокси(алкокси)-6-(X-окси)пиримидиновые формулы



Соединение				Выход	Т.пл.	УФ спектр	ЯМР ¹ H, δ , м.д.
N ^o	R ₁	R ₂	X	% *	°C	(CH ₃ OH) λ_{max} (lgε)	DMCOd ₀
LXXIII	NH ₂	OH	3'-CH ₃	78	276 разл.	275 (4.07)	2.3с (3H,CH ₃), 4.69с (1H,C ⁵ -H), 6.73 - 7.32м(6H,C ₆ H ₄ +NH ₂) 10.8с(1H,NH)
LXXIV	NH ₂	OH	4'-CH ₃	82	279 разл.	276 (4.12)	2.38с(3H,CH ₃), 4.71с (1H,C ⁵ -H), 6.8-7.38м (6H,C ₆ H ₄ +NH ₂) 10.55с(1H,NH)

LXXV	NH ₂	OH	4'-C ₃ H ₅	80	305 разл.	275 (4.19)	1.17 τ (3H, CH ₃), 2.58 κ (2H, CH ₂), 4.7 c (1H, C ⁵ -H), 6.8 c (2H, NH ₂), 6.93-7.26 м (4H, C ₆ H ₄), 10.5c (1H, NH)
LXXVI	NH ₂	OH	4'-C ₃ H ₇	77	300 разл.	276 (4.24)	0.95τ (3H, CH ₃), 1.57м (2H, CH ₂), 2.6 м (2H, CH ₂), 5.81c (1H, C ⁵ -H), 6.8c (2H, NH ₂), 6.9-7.25 м (4H, C ₆ H ₄), 10.5 c (1H, NH)
LXXVII	NH ₂	OH	4'-CH(CH ₃) C ₂ H ₅	79	270 разл.	272 (4.63)	0.8м и 1.25м (6H, 2CH ₃), 1.6 м (2H, CH ₂), 2.6 м (1H, CH), 4.68c (1H, C ⁵ -H), 6.73c (2H, NH ₂), 7.1-7.25м (4H, C ₆ H ₄), 10.62c (1H, NH)
LXXVIII	NH ₂	OH	4'-C(CH ₃) ₃	81	250 разл.	274 (4.64)	1.3c (9H, 3CH ₃), 4.69c (1H, C ⁵ -H), 6.82 c (2H, NH ₂), 6.95-7.42м (4H, C ₆ H ₄), 10.75c (1H, NH)
LXXIX	NH ₂	OH	2'-CH ₂ CH=CH ₂	82	265 разл.	277 (4.71)	3.28м (2H, CH ₂), 5.07τ (2H, CH ₂), 6.3 м (1H, CH), 4.71c (1H, C ⁵ -H), 6.8c (2H, NH ₂), 7.08-7.2м (4H, C ₆ H ₄), 10.7c (1H, NH)
LXXX	NH ₂	OH	4'-cyclohexyl	83	275 разл.	274 (4.07)	1.45м и 1.82м (1H, C ₆ H ₁₁), 4.70c (1H, C ⁵ -H), 6.83c (2H, NH ₂), 7.0-7.5м (4H, C ₆ H ₄), 10.8c (1H, NH)
LXXXI	NH ₂	OH	2'-F	79	149-151 разл.	285 (3.97)	5.0c (1H, C ⁵ -H), 6.9c (2H, NH ₂), 7.4-7.5м (4H, C ₆ H ₄), 10.8c (1H, NH)

LXXXII	NH ₂	OH	4'-F	86	290	225 (3.95) 272 (3.93)	4.75 c (1H, C ⁵ -H), 7.23-7.34 м (6H, C ₆ H ₄ ⁺ NH ₂), 10.7c(1H,NH)
LXXXIII	NH ₂	OH	4'-I	76	300	275 (4.53)	4.84c(1H, C ⁵ -H), 6.8c(2H,NH ₂), 6.97-7.80 м(4H, C ₆ H ₄), 10.7c(1H,NH)
LXXXIV	NH ₂	OH	3'-OCH ₃	85	283	275 (4.35)	3.75c(3H,OCH ₃), 4.75c(1H, C ⁵ -H), 7.2-7.4 м(4H, C ₆ H ₄), 7.7c(2H,NH ₂), 10.6c(1H,NH)
LXXXV	NH ₂	OH	4'-NO ₂	81	275	285 (4.41)	5.05 c (1H, C ⁵ -H), 6.82 c (2H,NH ₂), 7.65-8.45 м (4H, C ₆ H ₄), 10.75 c (1H, NH)
LXXXVI	NH ₂	OH	2',4'-диCH ₃	84	288	272 (4.59)	2.06c(3H,CH ₃), 2.25c(3H,CH ₃), 4.60c (1H,C ⁵ -H), 6.75c(2H,NH ₂), 6.9-7.1м (3H, C ₆ H ₃), 10.3c(1H,NH)
LXXXVII	NH ₂	OH	2',5'-диCH ₃	88	257	274 (4.51)	2.1c(3H,CH ₃), 2.6c(3H,CH ₃), 4.65c(1H,C ⁵ -H), 6.6-7.2м (5H,C ₆ H ₃ +NH ₂), 10.1 c (1H, NH)
LXXXVIII	NH ₂	OCH ₃	4'-C ₃ H ₇	78	82-84	265 (4.45)	0.93τ(3H,CH ₃), 1.57м(2H,CH ₂), 2.5 м (2H, CH ₂), 3.80c(3H,OCH ₃), 5.30c(1H,C ⁵ -H), 6.6 c (2H, NH ₂), 6.95-7.25 м (4H, C ₆ H ₄)
LXXXIX	NH ₂	OCH ₃	2'-CH ₃ - 4'-i-C ₃ H ₇	83	103-105	266 (4.47)	1.15τ(3H,CH ₃), 2.3c(6H,2CH ₃), 3.0 κ (1H CH), 3.80c(3H,OCH ₃), 5.40c(1H,C ⁵ -H), 6.7 c (2H, NH ₂), 6.95-7.40 м (4H, C ₆ H ₄)

XC	NH ₂	OCH ₃	2'-CH ₂ CH=CH ₂	84	69-72	265 (4.35)	3.25 м (2H, CH ₂), 3.80 с (3H, OCH ₃), 4.9τ (2H, CH ₂), 5.4с (1H, C ⁵ -H), 6.3 м (1H, CH), 6.65 с (2H, NH ₂), 7.1-7.3 м (4H, C ₆ H ₄)
XCI	NH ₂	OCH ₂ - -CF ₃	4'-F	75	137-139	265 (4.37)	4.75κ (2H, CH ₂ CF ₃), 5.65с (1H, C ⁵ -H), 6.9 с (2H, NH ₂), 7.1-7.3 м (4H, C ₆ H ₄)
XCII	NH - CH ₃	OH	H	77	153-154	265 (3.75)	2.80κ (3H, CH ₃), 5.80с (1H, C ⁵ -H), 7.2-7.35 м (5H, C ₆ H ₅), 8.2с (1H, NH)
XCIII	NH - C ₂ H ₅	OH	H	73	146-147	265 (3.81)	1.1τ (3H, CH ₃), 3.15κ (2H, CH ₂), 5.80с (1H, C ⁵ -H), 7.15-7.30 м (5H, C ₆ H ₅), 8.6τ (1H, NH)
XCIV	Mor- pholyl	OH	H	74		279 (4.58)	3.60-3.70 м (8H, 4CH ₂), 4.72 с (1H, C ⁵ -H), 6.90-7.35 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)
XCV	NH ₂	OCH ₂ - -CF ₂ -CF ₂ H	H	73	96-97	232 (3.97) 266 (4.41)	4.75τ (2H, OCH ₂ CF ₂), 5.6с (1H, C ⁵ -H), 5.9 τ (1H, CF ₂ H), 6.2 с (2H, NH ₂), 7.1-7.3 м (5H, C ₆ H ₅)

*) Вещества перекристаллизовывали из спиртов, водного диметилформамида и выделяли в хроматографически чистом виде.

5 Варианты выполнения четвертого этапа синтеза заявляемого вещества, а именно:

XC	NH ₂	OCH ₃	2'-CH ₂ CH=CH ₂	84	69-72	265 (4.35)	3.25 м (2H, CH ₂), 3.80 с (3H, OCH ₃), 4.9τ (2H, CH ₂), 5.4с (1H, C ⁵ -H), 6.3 м (1H, CH), 6.65 с (2H, NH ₂), 7.1-7.3 м (4H, C ₆ H ₄)
XCI	NH ₂	OCH ₂ - -CF ₃	4'-F	75	137-139	265 (4.37)	4.75κ(2H, CH ₂ CF ₃), 5.65с(1H, C ⁵ -H), 6.9 с (2H, NH ₂), 7.1-7.3 м (4H, C ₆ H ₄)
XCII	NH - CH ₃	OH	H	77	153-154	265 (3.75)	2.80д(3H, CH ₃), 5.80с(1H, C ⁵ -H), 7.2-7.35м (5H, C ₆ H ₅), 8.2с(1H, NH)
XCIII	NH - C ₂ H ₅	OH	H	73	146-147	265 (3.81)	1.1τ(3H, CH ₃), 3.15κ(2H, CH ₂), 5.80с(1H, C ⁵ -H), 7.15-7.30м (5H, C ₆ H ₅), 8.6τ(1H, NH)
XCIV	Mor- pholyl	OH	H	74		279 (4.58)	3.60-3.70 м (8H, 4CH ₂), 4.72 с (1H, C ⁵ -H), 6.90-7.35 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂)
XCV	NH ₂	OCH ₂ - -CF ₂ -CF ₂ H	H	73	96-97	232 (3.97) 266 (4.41)	4.75τ(2H, OCH ₂ CF ₂), 5.6с(1H, C ⁵ -H), 5.9 τ (1H, CF ₂ H), 6.2 с (2H, NH ₂), 7.1-7.3 м (5H, C ₆ H ₅)

*) Вещества перекристаллизовывали из спиртов, водного диметилформамида и выделяли в хроматографически чистом виде.

5 Варианты выполнения четвертого этапа синтеза заявляемого вещества, а именно:

Пример 16. 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-феноксипиримидин (XCVI)

К раствору 0.44 г (0.011 моль) гидроокиси натрия в 45 мл воды присыпали 2.03 г (0.01 моль) 2-амино-4-гидрокси-6-феноксипиримидина (LXX) и при
5 перемешивании прикапывали 1.6 г (0.01 моль) брома в 20 мл хлороформа при температуре 20-25°C. Смесь перемешивали в течение 2 – 2.5 часов до полного исчезновения исходного пиримидина (контроль ТСХ), затем сначала подщелачивали раствором бикарбоната натрия до pH 8.5, а потом нейтрализовали разбавленной уксусной кислотой до pH 6. Осадок отфильтровывали, промывали
10 холодной водой и сушили. После перекристаллизации из водного диметилформамида получали 2.06 г (73%) 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-феноксипиримидина (XCVI) в виде бесцветных кристаллов с т.разл. 276-278°C. Вычислено для $C_{10}H_7BrN_3O_2$ (282.10), %: Br – 28.32; N – 14.90. Найдено %: Br – 29.18; N – 15.01. ПМР спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 6.92 с (2H, NH_2); 7.25 – 7.55 м (5H, C_6H_5), 11.03 с (1H, NH). УФ спектр (метанол): $\lambda_{max,1}$ 231 нм ($lg \epsilon$ 3.90), $\lambda_{max,2}$ 288 нм ($lg \epsilon$ 3.97).

Это соединение может быть получено иным путем: конденсацией 2-амино-5-бром-4,6-дифторпиримидина (XIII) (см. пример 4) с фенолом в условиях примера 9 с последующим гидролизом образующегося 2-амино-4-фтор-5-бром-6-феноксипиримидина (XCVI) в условиях примера 13. Выход 57% в расчете на
20 исходное соединение. Образцы 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-феноксипиримидина из разных синтезов идентичны по физико-химическим показателям, приведенным выше.

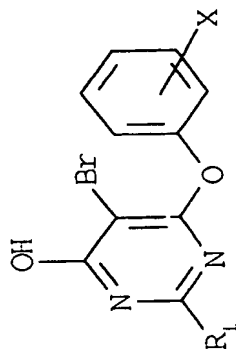
25 Пример 17. 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-(4'-фторфенокси)пиримидин (XCVII)

а) 2.2 г (0.01 моль) 2-амино-4-гидрокси-6-(4'-фторфенокси)пиримидина (LXXXI) суспендировали в 60 мл ледяной уксусной кислоты, нагревали до 50-60°C до растворения осадка, затем добавляли 1.8 г (0.011 моль) брома. Перемешивали в
30 течение 3 – 3.5 часов до исчезновения окраски брома и исходного пиримидина (контроль ТСХ). Затем отгоняли в вакууме при 50°C уксусную кислоту. К твердому остатку добавляли 100 мл воды, нагревали при перемешивании до 40-50°C и подщелачивали смесь в теплом состоянии водным раствором аммиака до pH 8.5, а

- затем нейтрализовали разбавленной уксусной кислотой до pH 6. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили. Для очистки продукт растворяли в разбавленном водном растворе щелочи и переосаждали уксусной кислотой. Получали 2.2 г (75%) 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-(4'-фторфенокси)пиримидина (XCVII) в виде бесцветных кристаллов с т.разл. 257°C.
- 5 Вычислено для $C_{10}H_7BrFN_3O$ (284.1), %: Br – 28.12; F – 6.68; N – 14.78. Найдено %: Br – 29.97; F – 6.59; N – 14.91. ПМР спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 6.95 с (2H, NH_2); 7.30 – 7.41 м (4H, C_6H_4), 11.0 с (1H, NH). УФ спектр (метанол): λ_{max} 280 нм ($\lg \epsilon$ 4.04).
- 10 б) 2.2 г (0.01 моль) 2-амино-4-гидрокси-6-(4'-фторфенокси)пиримидина (LXXXII) суспендировали в 60 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 1.9 г (0.011 моль) N-бромсукцинимид и нагревали смесь при 55-60°C до полного превращения исходного пиримидина (контроль ТСХ). Полностью отгоняли в вакууме уксусную
- 15 осадок отфильтровывали и очищали, как описано в примере 17а. Получали 2.02 г (71%) 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-(4'-фторфенокси)пиримидина (XCVII), идентичного образцу вещества в примере 17а.

- Аналогично примерам 16, 17 синтезирован ряд целевых 2-амино(замещен-
- 20 ных амино)-4-гидрокси-5-бром-6-(X-арилокси)пиримидинов, представленных в Таблице 6.

Таблица 6. Производные 2-амино(замещенных анино)-4-гидрокси-5-бром-6-арилокси-пиримидинов формулы



Соединение		Выход	Т.пл.	УФ спектр	ЯМР ¹ H, δ, м.д.
N°	R ¹	% *	°C	(CH ₃ OH)λ _{max} (l г/с)	ДМСО-d ₆
XCVIII	NH ₂	81	261 разл.	288 (3.97)	2.33с (3H,CH ₃), 6.74-7.32(6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 11.06 с (1H,NH)
XCIX	NH ₂	82	255 разл.	287 (3.96)	2.38с (3H,CH ₃), 6.80-7.35(6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 11.00 с (1H,NH)
C	NH ₂	80	226 разл.	286 (4.01)	1.17т(3H,CH ₃), 2.58к(2H,CH ₂), 6.80с (2H,NH ₂), 7.0-7.25м(4H,C ₆ H ₄), 11.1 с (1H,NH)

CI	NH ₂	4'-C(CH ₃) ₃	83	262 разл.	288 (4.21)	1.30c(9H,3CH ₃), 6.80c (2H,NH ₂), 7.06-7.40 м (4H, C ₆ H ₄), 11.0c(1H,NH)
CII	NH ₂	4'-CH(CH ₃) C ₂ H ₅	84	218 разл.	286 (4.24)	0.76м и 1.20м(6H,2CH ₃), 1.60м(2H, CH ₂), 2.6м(1H, CH), 6.80c (2H,NH ₂), 7.0-7.25м(4H,C ₆ H ₄), 11.1 c (1H,NH)
CIII	NH ₂	2'-CH ₂ CH=CH ₂	81	232 разл.	288 (4.19)	3.3м(2H,CH ₂), 5.10π(2H,CH ₂), 6.3м (1H,CH), 7.05-7.20м(6H,C ₆ H ₄ +NH ₂), 10.8 c (1H,NH)
CIV	NH ₂	4'-cyclohexyl	85	230 разл.	286 (4.16)	1.45м и 1.80м(11H,C ₆ H ₁₁), 6.80c (2H,NH ₂), 7.0-7.35 м (4H,C ₆ H ₄), 11.12 c (1H,NH)
CV	NH ₂	2'-F	82	240 разл.	280 (4.07)	7.10 c (2H,NH ₂), 7.38-7.45 м (4H, C ₆ H ₄), 11.05 c (1H,NH)
CVI	NH ₂	4'-I	83	278 разл.	288 (4.23)	6.82 c (2H,NH ₂), 6.93-7.76 м (4H, C ₆ H ₄), 11.1 c (1H,NH)
CVII	NH ₂	2'-OCH ₃	93	262 разл.	285 (4.44)	3.75c(3H,OCH ₃), 6.85-7.50м(6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 10.80 c (1H,NH)
CVIII	NH ₂	3'-OCH ₃	88	268 разл.	285 (4.48)	3.8 c (3H,OCH ₃), 6.80 c (2H, NH ₂), 7.0-7.45м(4H, C ₆ H ₄), 11.0 c (1H,NH)
CIX	NH ₂	4'-NO ₂	79	255 разл.	285 (4.51)	7.20 c (2H, NH ₂), 7.15-7.40м(4H, C ₆ H ₄), 10.9 c (1H, NH)

CX	NH ₂	2',4'-диCH ₃	90	242 разл.	286 (4.11)	2.04т(3H,CH ₃), 2.26с(3H,CH ₃), 6.80с (2H,NH ₂), 6.84- 7.08 м (3H,C ₆ H ₃), 11.04 с (1H,NH)
CXI	NH ₂	2',5'-диCH ₃	91	255 разл.	286 (4.14)	2.0с(3H,CH ₃), 2.24с(3H,CH ₃), 6.84-7.17 м (5H, C ₆ H ₃ + NH ₂), 11.04с (1H, NH)
CXII	CH ₃ NH	H	78	235 разл.	285 (4.38)	2.77с(3H,CH ₃), 7.20-7.35 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 11.15 с (1H,NH)
CXIII	Mor- Pholyl	H	77	260 разл.	290 (4.47)	3.55-3.65м(8H,4CH ₃), 6.75с (2H, NH ₂), 6.95- 7.15м(5H,C ₆ H ₃), 10.45 с (1H,NH)

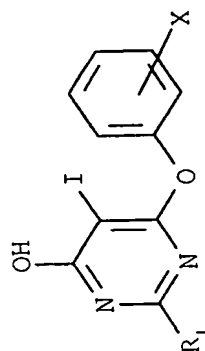
*) Указан выход хроматографически чистых веществ после перекристалли-
зации из водного диметилформамида или пересаживания кислотой из
щелочного раствора.

Пример 18. 2-амино-4-гидрокси-5-иод-6-феноксипиримидин (CXIV).

- К раствору 0.44 г (0.011 моль) гидроокиси натрия в 45 мл воды присыпали 2.03 г (0.01 моль) 2-амино-4-гидрокси-6-феноксипиримидина (LXX) и при
5 перемешивании прикапывали раствор 2.54 г (0.01 моль) иода в 35 мл хлороформа. Смесь сильно перемешивали в течение 2.5 – 3 часов при комнатной температуре до полного превращения исходного пиримидина (контроль ТСХ), затем сначала подщелачивали раствором бикарбоната натрия до pH 8, а потом нейтрализовали уксусной кислотой до pH 6. Осадок отфильтровывали, промывали водой, эфиром.
10 Для очистки продукт растворяли в водной щелочи и высаживали уксусной кислотой. Получали 2.57 г (77%) 2-амино-4-гидрокси-5-иод-6-феноксипиримидина (CXIV) в виде бесцветных кристаллов с т.разл. 278-282°C. Вычислено для $C_{10}H_8IN_3O_2$ (329.10), %: I – 38.56; N – 12.77. Найдено %: I – 38.36; N – 12.71. ПМР спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 6.6 – 7.05 (7H, NH_2 + C_6H_5), 11.0 с (1H, NH). УФ спектр
15 (метанол): λ_{max} : 288 нм ($lg \epsilon$ 4.04).

Аналогично примеру 18 синтезирован ряд целевых 2-амино(замещенных амино)-4-гидрокси-5-иод-6-(X-арилокси)пиримидинов, представленных в Таблице 7.

Таблица 7. Пронизиды 2-амино(замещенных амино)-4-гидрокси-5-под-6-(арилокси)пиримидины формулы



Соединение			Выход % *)	Т.пл. °C	УФ спектр (CH ₃ OH)λ _{max} (lg ε)	ЯМР ¹ H, δ, м.д. DMSO-d ₆
N ^o	R ¹	X				
CXV	NH ₂	3'-CH ₃	79	265 разл.	288 (3.99)	2.34 c (3H, CH ₃), 6.84-7.32 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 10.97 c (1H, NH)
CXVI	NH ₂	4'-CH ₃	80	258 разл.	287 (4.01)	2.35 c (3H, CH ₃), 6.85-7.40 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 11.07 c (1H, NH)
CXVII	NH ₂	4'-C ₂ H ₅	81	245 разл.	290 (4.23)	1.17 τ (3H, CH ₃), 2.60 κ (2H, CH ₂), 6.90-7.25 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 8.3 c (1H, NH)

CXVIII	NH ₂	4'-C ₃ H ₇	77	251 разл.	288 (4.11)	0.95 τ (3H,CH ₃), 1.6 м (2H,CH ₂), 2.7 м (2H,CH ₂), 6.90-7.35 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 11.0 с (1H, NH)
CXIX	NH ₂	4'-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	79	243 разл.	290 (4.48)	0.76м, 1.2м(6H,2CH ₃), 1.58м(2H,CH ₂), 2.6м (1H,CH), 6.82с(2H,NH ₂) 7.0-7.25м(4H, C ₆ H ₄), 11.0с(1H,NH)
CXX	NH ₂	4'-C(CH ₃) ₃	76	255 разл.	289 (4.53)	1.30с(9H,3CH ₃), 6.82с(2H,NH ₂), 7.08-7.37м(4H,C ₆ H ₄), 10.85с(1H, NH)
CXXI	NH ₂	4'-cyclohexyl	78	258 разл.	288 (4.37)	1.45 м и 1.78 м (11H,C ₆ H ₁₁), 6.82 с(2H, NH ₂), 7.0-7.35 м (4H,C ₆ H ₄), 11.07 с (1H,NH)
CXXII	NH ₂	2'-F	83	290 разл.	287 (4.40)	7.00 с (2H,NH ₂), 7.38-7.48 м (4H,C ₆ H ₄), 10.90 с (1H,NH)
CXXIII	NH ₂	4'-F	90	262 разл.	282 (3.94)	7.00 с (2H,NH ₂), 7.25-7.35 м (4H,C ₆ H ₄), 10.95 с (1H,NH)
CXXIV	NH ₂	4'-I	79	293 разл.	234 (4.90) 286 плечо	6.84 с (2H,NH ₂), 6.69-7.56 м (4H,C ₆ H ₄), 11.06 (1H,NH)
CXXV	NH ₂	2'-OCH ₃	78	263 разл.	280 (4.52)	3.8с(3H,OCH ₃), 6.96с(2H,NH ₂), 7.05-7.65 м (4H, C ₆ H ₄), 6.96с(2H, NH ₂), 11.05с(1H, NH)

CXXXVI	NH ₂	3'-OCH ₃	73	275 разл.	281 (4.57)	3.85с(3H,OCH ₃), 6.70-6.85 м (4H, C ₆ H ₄), 7.30с(2H,NH ₂), 11.0с(1H, NH)
CXXXVII	NH ₂	4'-NO ₂	80	250 разл.	288 (4.07)	6.75 с (2H,NH ₂), 6.70-7.40 м (4H,C ₆ H ₄), 11.05 с (1H,NH)
CXXXVIII	NH ₂	2',4'-диCH ₃	81	264 разл.	286 (4.12)	2.02 с (3H,CH ₃), 2.27 с (3H,CH ₃), 6.84-7.15 м (5H, C ₆ H ₃ +NH ₂), 10.95 с (1H, NH)
CXXXIX	NH ₂	2',5'-диCH ₃	74	240 разл.	285 (4.27)	2.0 с (3H,CH ₃), 2.28 с (3H,CH ₃), 6.84-7.15 м (5H, C ₆ H ₃ +NH ₂), 10.97 с (1H, NH)
CXXX	NH ₂	2'-CH ₂ CH=CH ₂	85	258 разл.	281 (4.54)	3.3 м (2H,CH ₂), 5.0 τ (2H,CH ₂), 6.3 м (1H, CH), 7.1-7.3 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 10.8 с (1H, NH)
CXXXI	CH ₃ NH	H	72	238 разл.	286 (4.42)	2.8 с (3H,CH ₃), 7.15-7.30 м (6H, C ₆ H ₄ +NH ₂), 11.05 с (1H, NH)

*) Указан выход хроматографически чистых веществ после перекристаллизации из водного диметилформамида или переосаждения кислотой из щелочного раствора.

Представленные в Таблицах 6 и 7 конечные заявляемые вещества – 2-амино-4-гидрокси-5-галогид-6-(X-арилокси)пиримидины – являются высокоплавкими соединениями, практически нерастворимыми в неполярных органических растворителях, но растворимыми в высокополярных растворителях, типа диметилсульфоксид, диметилформамид. Вещества имеют амфотерный характер: они трудно растворимы в воде при нейтральных значениях pH, но в виде солей щелочных металлов хорошо растворимы в воде при pH выше 10. Гидрохлориды указанных веществ могут быть приготовлены растворением в смеси уксусной и соляной кислот с последующим выпариванием растворов в вакууме и обработкой твердого остатка соли серным эфиром.

Варианты выполнения синтеза N-ацил-, N-алкилпроизводных 2-амино-6-(арилокси)пиримидинов и их солей.

15 Пример 19. 2-ацетиламино-4-гидрокси-6-феноксипиримидин (CXXXII).

Смесь 2.03 г (0.01 моль) 2-амино-4-гидрокси-6-феноксипиримидина (LXX) и 50 мл уксусного ангидрида кипятили при перемешивании в течение 2.5 часов до исчезновения исходного пиримидина (контроль ТСХ). Реакционную массу упаривали в вакууме, к остатку прибавляли 20 мл этанола, вновь отгоняли растворитель. После перекристаллизации из диоксана получали 1.72 г (73%) 2-ацетиламино-4-гидрокси-6-феноксипиримидина (CXXXII) в виде бесцветных кристаллов с т.разл. 265°C. Вычислено для $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (245.21) %: C – 58.73; H – 4.89; N – 17.13. Найдено %: C – 58.67; H – 4.42; N – 16.98. ПМР спектр (ДМСО d_6) δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH_3CO), 3.48 с (1H, NH), 4.91 с (1H, C^5-H), 7.36 – 7.65 м (5H, C_6H_5), 11.5 с (1H, NH).

Аналогично примеру 19 получены:

2-ацетиламино-4-гидрокси-5-бром-6-феноксипиримидин (CXXXIII)

30 Выход 72 %, т.разл. 275°C (диоксан). ПМР спектр (ДМСО d_6) δ , м.д.: 2.10 с (3H, CH_3CO), 3.50 с (1H, NH), 7.45 – 7.70 м (5H, C_6H_5), 11.6 с (1H, NH).

2-ацетиламино-4-гидрокси-5-иод-6-феноксипиримидин (CXXXIV)

Выход 71 %, т.разл. 285°C (диоксан). ПМР спектр (ДМСО d_6) δ , м.д.: 2.10 с (3H, ... CH_3CO), 3.45 с (1H, NH), 7.40 – 7.65 м (5H, C_6H_5), 11.5 с (1H, NH).

Пример 20. N³-метил-2-амино-4-оксо-6-феноксипиримидин (CXXXV и CXXXVI)

5

а) К раствору 0.9 г (0.016 моль) гидроокиси калия в 40 мл воды присыпали 2.5 г (0.012 моль) 2-амино-4-гидрокси-6-феноксипиримидина (LXX), нагре-вали при 65-70°C до растворения осадка. После охлаждения прикапывали 1.5 мл (0.016 моль) диметилсульфата и перемешивали при комнатной тем-пературе в течение 2 часов до полного превращения исходного пиримидина (контроль ТСХ), при этом выпадал сначала вязкий осадок, который посте-пенно полностью закристаллизовался. Смесь подщелачивали водным раст-вором гидроокиси натрия до pH 10, тщательно перемешивали, осадок от-фильтровывали, промывали 1%-ным раствором гидроокиси натрия, водой и сушили. Продукт обрабатывали 40 мл кипящего диоксана, нерастворимую часть отфильтровывали, маточный раствор упаривали и смешивали с сер-ным эфиром. Выпавший осадок отфильтровывали, снова перекристаллизо-вывали из смеси диоксан-эфир. Получали 1.73 г (50%) N³-метил-2-амино-4-оксо-6-феноксипиримидина (CXXXV) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 216°C (разл.). Вычислено для $C_{11}H_{11}N_3O_2$ (217.22) %: C – 60.77; H – 5.06; N – 19.34. Найдено %: C – 60.59; H – 5.10; N – 19.21. ПМР спектр (ДМСО d_6) δ , м.д.: 2.96 с (3H, CH_3), 5.45 с (1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.5 м (5H, C_6H_5).

20

*) Щелочной маточный раствор и промывные воды нейтрализовали 50%-ной уксусной кислотой, охлаждали, осадок отфильтровывали и после сушки очищали хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ-метанол). Получали 0.34 г (10%) побочного продукта – 2-метиламино-4-гидрокси-6-фе-ноксипиримидина (XCII), идентичного образцу вещества, представленного в Таблице 5.

25

б) К 3 г (0.025 моль) 2-амино-4-гидрокси-6-фторпиримидина (XVIII) приливали раствор 1.68 г (0.03 моль) гидроокиси калия в 25 мл воды и затем при охлаждении прикапывали 2.8 мл (0.03 моль) диметилсульфата. Наблюдалось выделение осадка. Смесь перемешивали в течение 1.5 часов при комнатной температуре. подщелачивали содой до pH 8.5, осадок отфильтровывали, промывали водой и

30

сушили. Получали 2.5 г (76%) N³-метил-2-амино-4-оксо-6-фторпиримидина (CXXXVI) в виде бесцветных кристаллов с т.пл.215°C (разл.). (N₃=CH₃; R₁=NH₂, R₂=O; R₃=H; R₄=F). Вычислено для C₅H₆FN₃O (143.12) %: C – 41.96; H – 4.23; N – 29.35; F – 13.27. Найдено %: C – 42.05; H – 4.18; N – 29.41; F – 13.09. ПМР спектр (ДМСО d₆) δ, м.д.: 3.22 с (3H, CH₃), 5.28 с (1H, C⁵-H), 7.7 с (2H, NH₂). УФ спектр (метанол): λ_{макс.1} 225 нм (lg ε 3.89); λ_{макс.2} 269 нм (lg ε 4.04).

Конденсировали 2.5 г (0.017 моль) N³-метил-2-амино-4-оксо-6-фторпиримидина (CXXXVI) с фенолом в условиях примера 10. После очистки продукта экстракцией диоксаном и хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ-метанол) получали 1.55 г (42%) N³-метил-2-амино-4-оксо-6-фе-ноксипиримидина (CXXXV), идентичного по физико-химическим показателям образцу, описанному в примере 20a.

Аналогично примеру 20 получали:

- 15 N³-метил-2-амино-4-оксо-5-бром-6-феноксипиримидин (CXXXVII и CXXXVIII)
а) метилированием 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-феноксипиримидина (XCVI) диметил-сульфатом. Выход 64%.
б) метилированием 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-фторпиримидина (XVI) с выделением промежуточного N³-метил-2-амино-4-оксо-5-бром-6-фторпиримидина (CXXXVIII) (т.пл.210°C (разл.)) (N₃=CH₃; R₁=NH₂; R₂=O; R₃=Br; R₄=F); ПМР спектр, ДМСО d₆, δ, м.д.: 3.83 с (3H, CH₃), 7.84 с (2H, NH₂)] с последующей конденсацией CXXXVIII с фенолом. Выход CXXXVII 37% в виде бесцветных кристаллов с т.пл.222°C (разл.). Образцы веществ из обоих синтезов были идентичны. Вычислено для C₁₁H₁₀BrN₃O₂ (296.12) %: C – 44.58; H – 3.38; N – 14.18; Br – 27.01.
25 Найдено % (средние значения): C – 44.47; H – 3.29; N – 14.09; Br – 26.92. ПМР спектр (ДМСО d₆) δ, м.д.: 3.05 с (3H, CH₃), 7.4-7.7 м (5H, C₆H₅).

Пример 21. 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-феноксипиримидин цинковая соль (CXXXIX)

30

К 1.41 г (0.005 моль) 2-амино-4-гидрокси-5-бром-6-феноксипиримидина (XCVI) в 20 мл абсолютного этанола добавляли при комнатной температуре и при перемешивании 1 мл 5н. раствора метилата натрия в метаноле. Смесь

- перемешивали несколько минут и затем присыпали 340 мг (0.0025 моль) безводного порошкообразного хлорида цинка ($ZnCl_2$). Через 1.5 часа гетерогенную массу выпаривали, твердый остаток растворяли в 40 мл холодной воды, фильтровали и сушили. Получали 2.2 г (72%) цинковой соли 2-ами-но-4-гидрокси-
5 5-бром-6-феноксипиримидина (CXXXIX) в виде бесцветных кристаллов с т.разл. $>300^\circ C$. Вычислено для $[C_{10}H_4BrN_3O_2]_2Zn$ (625.57) %: C – 38.40; H – 1.92; Br – 25.55; N – 13.43. Найдено %: C – 38.31; H – 2.03; Br – 25.39; N – 13.29.

10 Экспериментальная оценка биологической активности заявляемых соединений.

Эксперимент 1. Определение действия заявляемых соединений на *Chlamydia trachomatis*

- 15 Антимикробную активность заявляемых соединений изучали по отношению к *C. trachomatis* D323 - стандартному штамму из коллекции кафедры микробиологии С.-Петербургского Государственного медицинского университета им. ак. И. П. Павлова. Данный штамм был выделен от больного с хламидийным уретритом, имеет морфологию и физиологическую активность, характерную для
20 представителей данного вида, чувствителен к действию препаратов, используемых для лечения хламидийной инфекции.
- В работе использованы клеточные культуры McCoy и L929, полученные из Банка клеточных культур Института цитологии РАН.
- Схема постановки опыта - Клетки выращивали во флаконах из нейтрального
25 стекла в среде RPMI-1640 с добавлением 10% сыворотки плода коровы. Опыт ставили в стеклянных (лишенных токсичности) плоскодонных флаконах с покровными стеклами. Клетки вносили в среду в конечной концентрации 1×10^6 кл/мл. После получения монослоя в пробирки вносили стандартные заражающие дозы хламидий, хранящиеся в замороженном состоянии при $-70^\circ C$. Одновременно к
30 клеткам добавляли испытуемый соединения в конечной концентрации 100 мг/л. Пробу центрифугировали при 2400g в течении 60 минут при комнатной температуре и инкубировали при $37^\circ C$ в течение 2 часов. После этого меняли питательную среду на новую, содержащую 5% сыворотки плода коровы и циклогексимид (2 мкг/мл) с повторным внесением заявляемых соединений в той

же концентрации. Параллельно дублировали пробы, используя среду без циклогексемида, чтобы исключить его влияние на изучаемые субстанции. Пробы инкубировали в течение 48 часов в CO₂ –инкубаторе при 37°C.

Контроли включали:

- 5 1. Контроль культуры клеток.
 2. Контроль действия растворителей.
 3. Контроль действия хламидий в отсутствии каких бы-то ни было препаратов.
 4. Контроль чувствительности хламидий к стандартному антимикробному препарату - ципрофлоксацину.
 - 10 5. Контроль испытуемых соединений на токсичность по отношению к культурам клеток.
- Оценку результатов проводили путем выявления хламидийных цитоплазматических включений с помощью метода иммунофлюоресценции (MicroTrac Chlamydia trachomatis Direct Specimen Test) и хламидийных антигенов с
- 15 помощью CylaMonoScreen (Russian-British Joint Venture 66 Regent's Parc Road London NW1 7SX) [30, 31]. Эффект действия препарата определяли, анализируя состояние монослоя и число клеток с ЦПВ по сравнению с контролем (культура клеток, зараженная *C. trachomatis* D323) при этом учитывали число неизмененных клеток в 100 полях зрения, полученных при использовании окуляр-микрометра.
 - 20 Результаты контрольных проб, удовлетворяющие требованиям эксперимента:
контроль культуры клеток - морфология клеток и состояние монослоя соответствуют данному типу клеток;
контроль роста хламидий в культуре клеток - наличие ЦПВ в монослое; контроль действия стандартного антимикробного препарата - уменьшение числа ЦПВ в
 - 25 монослое по сравнению с предыдущим контролем;
контроль токсичности заявляемых соединений - токсичность отсутствует; контроль действия растворителей - токсическое действие на клетки отсутствует.
- Результаты проведенных испытаний представлены в табл. 8.

Таблица 8. Действие заявляемых веществ на C. trachomatis

Соединение	Число неизмененных клеток
Контроль клеток	10000
DMSO	10000
Контроль инфицир. Клеток	1000
Ципрофлоксацин (100)*	5000
XVI	6000
XIX	6000
XXXVI	8000
LXXXI	6000
XCVII	7000

* концентрация препарата в мг/л.

Полученные данные свидетельствуют, что заявляемые соединения, приведенные в таблице 10, обладают выраженной активностью против хламидий, превосходящей таковую у стандартного препарата - ципрофлоксацина.

Остальные заявляемые соединения обладают менее выраженной активностью по защите клеток от хламидий в выбранных условиях эксперимента.

10 Эксперимент 2. Определение действия заявляемых соединений на вирус простого герпеса.

Антивирусная активность изучалась по отношению к вирусу простого герпеса I типа (ВПГ-I / Ленинград/248/88) по общепринятому методу [29].

15 Вирусы выращивали на перевиваемой культуре клеток Vero, полученной из банка клеточных культур Института цитологии РАН.

Схема постановки опыта

20 К клеткам, выращенным на среде RPMI-1640 с 10% сыворотки плода коровы и помещенным в лунки 96-луночного планшета, добавляли вирус в конечной концентрации 10^2 IgТИД₅₀/мл и заявляемые соединения, растворенные в ДМСО, в конечной концентрации 100, 10 и 1 мг/л. Для каждой испытанной концентрации препарата использовали 5 независимых лунок. Планшет инкубировали в течение 60 мин при 37°C в CO₂-инкубаторе. После инкубации вирус удаляли и снова вносили

свежую среду, содержащую заявляемые соединения в использованных концентрациях.

Результаты оценивали по наличию цитопатогенного действия вируса на клетки через 36 часов культивирования при 37°C в CO₂-инкубаторе.

- 5 В опыте были использованы следующие контроли:
1. Контроль культуры клеток (способность к нормальному росту).
 2. Контроль вируса (оценка способности к репродукции).
 3. Контроль антивирусной активности противовирусного препарата
- ацикловира
- 10 4. Контроль соединений (токсичность соединений).
5. Контроль растворителя (ДМСО) на токсичность.

Для оценки цитопатического действия вируса подсчитывали число неизмененных клеток в 100 полях, образованных специальной сеткой окуляр-микрометра

15 инвертированного микроскопа. Полученные результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Действие заявляемых соединений при концентрации 10 мкг/мл на вирус простого герпеса

Соединение	Число неизмененных клеток (% защиты)
Ацикловир	8000*(30мг/мл) (80)
DMCO	10000
XXXI	7500 (75)
XXXII	7500 (75)
LXXVIII	7500 (75)
CX	7000 (70)
CXIX	7000 (70)

* число клеток в 100 полях учета

- 20 Полученные результаты указывают, что приведенные в таблице 9 заявляемые соединения обладают антегерпетической активностью, сравнимой с таковой у стандартного препарата ацикловира. Остальные заявляемые соединения имели менее выраженную активность в подавлении репродукции вируса герпеса в выбранных условиях эксперимента.

Эксперимент 3. Определение интерферониндуцирующей активности заявляемых соединений.

Индукцию синтеза интерферонов заявляемыми препаратами проводили на первичной культуре человеческих лимфоцитов (именно данные клетки в организме человека являются основными продуцентами интерферонов). Для получения культуры лимфоцитов использовали свежую (12 часов после забора) кровь здоровых доноров (не второй группы). Для выделения лимфоцитов гепаринизированная кровь, полученная от здорового донора, подвергалась центрифугированию в градиенте плотности фиколл-верографин 1.71 г/см^3 для выделения фракции иммунокомпетентных клеток. Указанная фракция отбиралась и разводилась питательной средой RPMI-1640, содержащей 5% сыворотки плода коровы, 0.3 мг/мл L-глутамина, 100 ед/мл пенициллина, 50 мг/мл стрептомицина. Концентрацию лимфоцитов учитывали после окрашивания метиленовым синим и подсчета количества клеток в камере гемоцитометра. Исходные растворы заявляемых веществ разводили питательной средой RPMI-1640 так, чтобы конечные концентрации веществ составляли ряд: 100 мг/л, 10 мг/л, 1 мг/л после внесения суспензии лимфоцитов. Конечная концентрация лимфоцитов в индукционной смеси составила 3×10^6 клеток/мл. Параллельно с опытными пробами проставлялись следующие контроли:

1. Контроль спонтанной продукции интерферонов (ИФН) лимфоцитами;
2. Контроль протекания процесса при воздействии стандартизированного индуктора ИФН N-метил-N-(α ,D-глюкопиранозил)аммоний-10-метиленкарбоксилат акридон (циклоферон).
3. Контроль протекания процесса при воздействии стандартизированного индуктора ИФН - Неовира (натрия 10-метиленкарбоксилат-9-акридон) с соответствующим содержанием DMSO в опытных пробах.
4. Контроль спонтанной продукции интерферонов в присутствии DMSO, в количестве, соответствующем испытываемым образцам.

Контрольные и опытные образцы инкубировали 24 часа при 37°C . После инкубации пробы центрифугировались при 2000 г для осаждения клеточных элементов и из проб отбирался ИФН-содержащий супернатант, который анализировали на количественное содержание ИФН. Осадок клеток ресуспендировали в прежнем объеме питательной среды, окрашивали витальным красителем - трипановым синим и подсчитывали число клеток в камере

гемоцитометра (как описано выше) для определения цитотоксического действия препаратов.

- Количественное определение содержания ИФН в контрольных и опытных образцах производили с использованием иммуноферментной тест-системы на ИФН производства ТОО "Протеиновый контур" ProCon IF2 plus . Для определения количества интерферона в пробе использовали твердофазный иммуноферментный метод с использованием пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Активность связанной пероксидазы измеряли с использованием автоматического фотометра для микропланшетов с микропроцессором при длине волны 450 нм.
- 10 Для подсчета результатов параллельно определяли активность ИФН у стандартных растворов ИФН, содержащих известное количество препарата. На основании полученных результатов строилась калибровочная кривая, позволяющая при использовании микропроцессора автоматического фотометра получать данные, выраженные в Международных Единицах активности (МЕ). Результаты анализа
- 15 выражаются в МЕ активности ИФН на мл в данной индукционной системе, содержащей 3×10^6 лимфоцитов/мл. Каждая опытная и контрольная точка исследовалась в 4-х параллелях.
- Контроли иммуноферментной реакции.
1. Контроль DMCO с питательной средой.
- 20 2. Контроль компонентов системы (согласно инструкции). Все результаты учитывались только при соответствии контролей паспортным данным системы. Полученные результаты подвергались статистическому анализу по t-критерию и расчетом доверительного интервала при $p=0.05$. Произведен анализ сходимости результатов в параллельных опытах.
- 25 В результате проведенных исследований установлено, что среди заявляемых соединений имеются пробы, обладающие способностью индуцировать синтез ИФН (Таблица 10).

Таблица 10. Количественная оценка ИФН-индуцирующей активности заявляемых соединений.

Препарат	Содержание ИФН в индукционной смеси после 24 часов инкубации при различных концентрациях препаратов, (мкг/мл), МЕ/3х10 ⁴ лимф./мл		
	100 мг/л	10 мг/л	1 мг/л
Контроль лимфоцитов	0	0	0
Циклоферон	75 ± 2	35 ± 1	7,8 ± 1,2
Неовир	83,2 ± 1,6	39,0 ± 1,3	13,1 ± 0,8
Poly I /poly C	-*	48,6 ± 2,0	13,5 ± 1,4
XXXI	94,8 ± 1,3	35,5 ± 0,4	14,3 ± 1,2
XXXII	80,5 ± 1,8	44,2 ± 1,5	16,3 ± 0,9
XXXIV	84,4 ± 1,5	40,2 ± 1,2	9,5 ± 1,6
CXX	110,3 ± 1,4	51,4 ± 1,2	17,2 ± 1,7

* - препарат в данной концентрации не испытывался

5 Эксперимент 4. Определение антимикробного действия соединений.

Для определения антимикробной активности был использован стандартный штамм *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, чувствительный ко всем антимикробным препаратам. Оценку антимикробактериального действия проводили методом серийных разведений.

- 10 Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО), и титровали в среде N-1, так, что данный препарат содержался в отдельных пробирках со средой в концентрациях от 200 до 0,025 мг/л. Концентрация препарата в среде соседних пробирок отличалась в два раза. В контроле использовали ДМСО, который титровали так же как и препарат. Результат учитывали после 72 часового
- 15 культивирования бактерий при 37°C.

M.tuberculosis H37Rv выращивали на среде Сотона, содержащей 10% лошадиной сыворотки, и плотность микробной суспензии при засеве составляла 50х10⁶.

В качестве контроля были использованы известные туберкулостатические препараты. Результаты, полученные для использованного штамма, приведены в

20 таблице 11.

Таблица 11. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) по отношению к
M. tuberculosis H37Rv (мг/л).

	Соединение	МИК
	XIII	50
	XXIII	>100
	XXIV	>100
	Стрептомицин	0.2
	Изониазид	0.1
	Рифампицин	0.05
	Этамбутол	5.0
	Офлоксацин	0.5

- 5 Приведенные в табл. 11 данные показывают, что заявляемые соединения обладают антимикробной активностью по отношению к использованному штамму *M. tuberculosis* в концентрации 100мг/л.

Эксперимент 5. Определение максимальной переносимой дозы.

10

Испытуемое соединение вводили перорально с помощью желудочного зонда (300 мг/кг) или внутривбрюшинно (100 мг/кг) белым нелинейным мышам массой 18-20 г (по 3 самца и 3 самки в каждой из испытываемых групп), после чего наблюдали за их состоянием на протяжении 72 часов. Отсутствие симптоматики, свойственной токсическим эффектам, и отсутствие гибели животных в течение указанного времени позволяет сделать вывод о низкой токсичности изучаемого соединения. При наличии острых токсических эффектов доза уменьшается до выявления максимальной переносимой дозы [28].

20

Таблица 12. Максимальная переносимая доза.

	Соединение	Концентрация испытуемых соединений (мг/л) при введении через рот.
	Твин 80	300*
	XIII	300
	XVI	300
	XIX	300
	XXIII	300
	XXIV	300
	XXXI	300
	XXXII	300
	XXXIV	300
	XXXVI	300
	LXIX	300
	LXX	300
	LXXVIII	300
	LXXXI	300
	XCVII	300
	CX	300
	CXIX	300
	CXX	300

* Во всех случаях, включая контроль, 300 мг/л была максимальной использованной концентрацией

- 5 Полученные результаты свидетельствуют, что при приеме через рот заявляемые соединения в концентрации 300 мг/кг не обладают острой токсичностью для мышей.

Эксперимент 6. Противоопухолевая активность заявляемых соединений.

- 10 Для изучения противоопухолевой активности были использованы 4 модельные системы: саркома 180, перевитая в количестве 1×10^6 клеток подкожно белым нелинейным мышам; меланома B16, перевитая в количестве 1×10^6 клеток мышам C57/Black, самкам; лимфолейкоз P388, перевитый внутрибрюшинно мышам линии ДВА₂, самцам, в количестве 1×10^5 клеток и меланома B16, перевитая

- внутримышечно мышам-гибридам (C57/Black x CBA) Г₁. Противоопухолевый эффект оценивали по проценту торможения при подкожном и внутримышечном способах перевивки, и по проценту увеличения продолжительности жизни при внутрибрюшинной перевивке. Препарат вводили ежедневно, 5 раз, с 2-го по 6-й дни после перевивки опухолей. Использовали внутрибрюшинный способ введения. Для этого препарат суспендировали в 0,9% растворе хлорида натрия.
- Введение препарата в дозе 500 мг/кг приводило к торможению роста саркомы 180 на 57% по сравнению с контролем на 7 день после перевивки, к 14 дню различие между контрольной и опытной группами сглаживалось и составляло лишь 4% (Таблица 13).
- При введении препарата мышам, которым был перевит лейкоз Р388, наблюдалось увеличение продолжительности жизни животных на 27% (Таблица 14).
- На основании полученных данных можно сделать вывод о наличии противоопухолевой активности у 2-метиламино-4-окси-6-фторпиримидина (XIX), поскольку его эффект на лимфолейкоз Р388 и саркому 180 превышает минимальный критерий активности, который для этих опухолей составляет 25% увеличения продолжительности жизни и 50% торможения роста опухоли соответственно.
- При определении терапевтического индекса (ТИ) в отношении саркомы 180 установлено, что при 5-кратном введении среднесмертельная доза для соединения согласно изобретению превышала 1500 мг/кг, а терапевтическая составляла 500 мг/кг. Таким образом, величина терапевтического индекса больше 3. ЛД₅₀ 5-фторурацила при 5-кратном внутрибрюшинном введении мышам составляла 54 мг/кг, а доза, при которой наблюдалась одинаковая с соединением согласно изобретению противоопухолевая активность, составляла 25 мг/кг, т.е. ТИ 5-фторурацила равен 2. Таким образом ТИ соединения согласно изобретению в 1,5 раза превышает таковой 5-фторурацила.
- Соединение согласно изобретению не оказывает повреждающего действия на быстпролиферирующие ткани, о чем свидетельствует отсутствие у него отсроченной токсичности, характерной для всех противоопухолевых антиметаболитов. Отсутствие у соединения по изобретению токсического действия на ткани с высокой скоростью пролиферации, красный костный мозг, эпителий кишечника, лимфоидные органы подтверждают данные, приведенные в табл. 15.

- Как видно из табл. 15, даже в дозе 2000 мг/кг, близкой к среднесмертельной, продолжительность жизни животных составляла лишь 14+2 ч (у соединения согласно изобретению), в то время как при введении 5-фторурацила в дозе 1200 мг/кг, более чем в 4 раза превышающей среднесмертельную, средняя продолжительность жизни составляла 108+6 ч. Таким образом, соединение согласно изобретению не обладает отсроченной токсичностью и, следовательно, не повреждает ткани с высокой скоростью пролиферации.

Таблица 13. Влияние на рост саркомы 180.

Соединение	Доза, мг/кг	7 день	
		Масса опухоли, мг	Торможение роста, %
Контроль		280 ± 45*	-
XIX	500	120 ± 42*	57
5-фторурацил	25	120 ± 34*	57

- 10 * Различия статистически достоверно, $P < 0,02$

Таблица 14. Влияние на продолжительность жизни мышей с лимфолейкозом P388

Препарат	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни, сутки	Увеличение продолжительности жизни, %
Контроль		11 ± 0,2	-
XIX	200	14 ± 0,3	27
5-фторурацил	25	17 ± 0,3	54,5

Примечание: Различия статистически достоверно, $P < 0,001$.

Таблица 15. Продолжительность жизни мышей при введении супралетальных доз:2-метиламино-4-окси-6-фторпиримидина и 5-фторурацила.

Соединение	Доза, мг/кг	Средняя продолжительность жизни, %
XIX	2000	14 + 2
XIX	4000	4 + 1
5-фторурацил	300	168 + 7
5-фторурацил	600	130 + 8
5-фторурацил	900	120 + 0
5-фторурацил	1200	108 + 6

Примечание: Препараты вводили однократно, внутривенно.

Промышленная применимость.

- 5 Приведенные выше примеры и практические результаты синтеза и анализа заявляемых соединений подтверждают возможность лабораторного и промышленного синтеза заявляемых соединений средствами, освоенными современной фармацевтической промышленностью, а также их строгую идентификацию общепринятыми методами контроля.
- 10 Серия экспериментов по сравнительному определению биологических свойств показала, что заявляемые соединения обладают биологической активностью по отношению к различным микроорганизмам – микобактерии, хламидии, к вирусу простого герпеса; выраженной интерферониндуцирующей и противоопухолевой активностью.
- 15 Приведенные факты доказывают достижение задач, поставленных изобретением: синтезированы новые соединения на основе производных 2-амино-6-арилокси-пиримидинов, обладающие низкой токсичностью и широким спектром ярко выраженного биологического действия, в частности, антибактериальной,

антихламидийной, противовирусной, противоопухолевой и иммуностимулирующей активностью.

Таким образом, по нашему мнению, заявляемые вещества удовлетворяют всем требованиям, предъявляемым к изобретению.

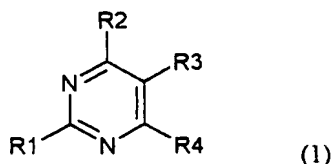
5 Список литературы.

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд.8. - М.: Медицина, 1977, Т.1, II.
2. Cech D. Fluorierte Nucleinsäurebansteine - actielle und potentielle Chemotherapeutika./ Mitteilungst. Chem.Ges.DDR - 1984. - V.31, N.11. - P.226-230.
3. Filler R. Biologically-active fluorochemicals. - 1986. - V.33, N.1-4. - P.361-375.
- 10 4. Целенаправленный поиск противоопухолевых и противовирусных препаратов./ Рига: Зинатне, 1978. - 319 с.
5. Преображенская М.Н., Мельник С.Я. Аналоги компонентов нуклеиновых кислот - ингибиторы нуклеинового обмена/ В сб. "Итоги науки и техники", 1984, Т.1, с.243.
- 15 6. Вирусология / Под. ред. Филдса Б., Найпа Д./ М: Мир, 1989, Т.3. - 452 с.
7. Краевский А.А. Пути поиска лекарственных средств против ВИЧ-инфекции в ряду нуклеозидов и нуклеотидов/ Хим.-Фарм.Ж. - 1992. - Т.26, N.1. - С.27-37.
8. Perigand C., Gosselin G., Imbach J. Nucleoside Analogues as Chemotherapeutic agents: A Review/ Nucleosides and Nucleotides. - 1992. - V.11, N.2-4. - P.903-904.
- 20 9. Balfour H. Acyclovir./ Antimicrob. Agents. Ann. 2 - 1987. - P.315-329.
10. Grosset J. Current problems with tuberculosis treatment./ Res. Microbiology. - 1996. - V.147, N.10-16.
11. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms./ Akademik-Verlag. Berlin, 1987.
- 25 12. Davies G.D., Robins P.K., Cheng C.C./ J.Am.Chem.Soc., 1962, V.82, N.9, P.1724-29
13. Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина./ Йошкар-Ола, 1976. - С.264.
14. Brown D.J. The Pyrimidines in Chemistry of Heterocyclic compounds./ Interscience: N.-Y., 1962 (1970 Supplement), V.16.
- 30 15. Противоопухолевая химиотерапия/ Под.ред. Переводчиковой Н.И. - М.: Медицина, 1986. - 208 с.
16. Зидермане А.Л. Фторпиримидины в химиотерапии опухолей/ Рига:Зинатне. 1982.
17. Патенты Чехословакии № 209039 от 27.02.80, №211196 от 13.06.80,

- №224240 от 28.06.82, МКИ С 07 D 239/54.
18. Патент Японии №61-63676 от 03.09.84. МКИ С 07 D 417/12.
19. Kotva R./ Coll.Czech.Chem.Comm. - 1981. - V.46, N.9. - P.2217-2221.
20. Ивин Б.А., Студенцов Е.П., Яковлева В.Д., Русавская Т.Н. и др. Соли 6-фтор-
5 тимина и 6-фторурацила, обладающие противоопухолевой активностью/
Авт.свид.СССР №1091515, МКИ С 07 D 239/54; А 61К 31/505 от 22.02.82.
21. а) Пат. ГДР N 98930, МКИ С 07 D. Herstellung von 6-Fluoropyrimidin-
nucleoziden/ D.Barwolf, G.Etzold, P.Langen. //, опубликован 12.07.73.
б) Пат.ГДР N 158613, МКИ А 61К 31/505. Verfahren zur Herstellung einer virostat-
10 schen Mittels/ Janta-Lipinski M., Barwolf D., Langen P.//, опубликован 26.01.83.
- 22.Stringfellow D. A. Comparation Interferon-inducing and Antiviral Properties of
2-Amino-5-bromo-6-methyl-4-pyrimidinol (U-25166), Tilorone Hydrochloride and
Polyino-sine-Polycytidilic Acid//Antimicrob. Agents and Chemotherapy,1977,V.11,
N.6,P.984-992.
- 15 23.Wierenga W., Skulnick H., Stringfellow D., Weed S. 5-Substituted 2-Amino-6-
phenyl-4(3H)-pyrimidines. Antiviral and Interferon-Inducing Agents//J.Med.Chem. -
1980. - V.23, N.3. - P.327-329.
- 24.Wierenga W. Antiviral and Other Bioactivities of Pyrimidinones// Pharmac. and
Ther. - 1985. - V.30, N.1. - P.67-89 - прототип.
- 20 25.Патенты США: № 4507302, заявл. 21.09.81; № 4543248 от 08.04.82;
№ 4593096 от 23.02.84; № 4619933 от 25.08.83; № 4795812 от 23.01.86.
- 26.Пиримидины. Таблицы соединений пиримидинового ряда /Под ред.
В.П.Мамаева. – Новосибирск: Наука, 1973. – 672 с.
- 27.Рубцов М.Б., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические
25 препараты. – М.: Медицина, 1971. – с.133.
- 28.Irwin S.,Psychopharmacology, 1968, 13, P. 222-257.
- 29.Gentry G.A., Lawrency N., Lushbaugh N. Isolation and differentiation of Herpes
simplex virus and Trichomonas vaginalis in cell culture, J. of Clinical Microbiology 1985,
Vol. 22, No. 2, P. 199-204.
- 30 30.Wang S-P., Grayston J.T. Serotyping of Clamydia trachomatis by indirect fluorescent-
antibody staining of inclusions in cell culture with monoclonal antibodies. J. of Clinical
Microbiology, 1991, Vol.29, No. 7, P.1295-1298.
- 31.Judson B.A., Lambert P.P. Improved Syva MicroTrac Clamydia trachomatis direct test
method, Journal of Clinical Microbiology, 1988. Vol.26, No. 12, P.2657-2658

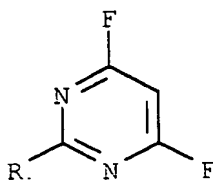
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Биологически активное вещество на основе производных 2-амино-6-арилокси-пиримидинов и промежуточных продуктов их синтеза общей формулы (1):



- 5 где, предпочтительно, R_1 выбран из группы: amino-, C_1 - C_4 -моноалкиламино-, диалкиламино-, карбоксиалкиламино-, ариламино-, гетериламиногруппы;
 R_2 - атомы галогена, алкил-, гидрокси-, amino- или алкоксигруппы;
 R_3 - атомы водорода или галогена;
 R_4 - атом галогена, арилоксигруппы с функциональными заместителями X в орто-,
 10 мета-, пара-положениях арильного фрагмента, где заместители X: атомы галогена, C_1 - C_4 -алкил-, циклоалкил-, алкенил-, алкокси-, нитрогруппы,
 а также фармакологически приемлемые производные соединений формулы (1), например, N-ацил-, N-алкилзамещенные по экзоциклической аминогруппе или гетероатому (типа $R_1 = \text{NHCOCH}_3$; R_2, R_3, R_4 - см. выше; N_1 - или N_2 -алкил; $R_2 = \text{O}$;
 15 R_1, R_3, R_4 - см. выше), а также соли щелочных (Na) и щелочноземельных металлов (Ca, Mg, Zn) или минеральных кислот (например, гидрохлорид) указанных веществ.

2. Вещество по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу



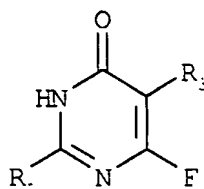
25

3. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$ (I);
 4. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHC}_2\text{H}_5$ (II);
 5. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (III);
 6. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_3$ (IV);
 30 7. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ (V);
 8. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (VI);

9. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}(\text{H}-\text{C}_3\text{H}_7)$ (VII);
10. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}(\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9)$ (VIII);
11. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$ (IX);
12. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ (X);
- 5 13. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{Morpholyl}$ (XI);
14. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{Pyperidyl}$ (XII);
15. Вещество по п.1, отличающееся тем, что

оно имеет общую формулу

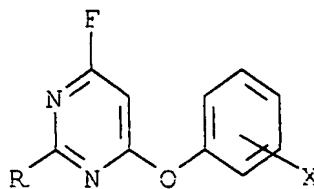
10



16. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_3 = \text{H}$ (XIII);
17. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHC}_2\text{H}_5$, $R_3 = \text{H}$ (XIV);
- 15 18. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}-\text{COOH}$, $R_3 = \text{H}$ (XV);
- I
CH₃
19. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NCNH}_2$, $R_3 = \text{Br}$ (XVI);
20. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_3 = \text{J}$ (XVII);
- 20 21. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_3 = \text{H}$ (XVIII);
22. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_3$, $R_3 = \text{H}$ (XIX);
23. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{H}$ (XX);
24. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHC}_2\text{H}_5$, $R_3 = \text{Br}$ (XXI);
25. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_3 = \text{H}$ (XXII);
- 25 26. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_3$, $R_3 = \text{Br}$ (XXIII);
27. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_3$, $R_3 = \text{J}$ (XXIV);
28. Вещество по п.15, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_2\text{COOH}$, $R_3 = \text{H}$ (XXV);
29. Вещество по п.1, отличающееся тем, что

оно имеет общую формулу

30

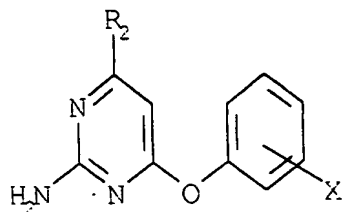


30. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $X = \text{H}$ (XXVI);
31. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $X = 3'-\text{CH}_3$ (XXVII);

32. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-CH_3$ (XXVIII);
33. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C_2H_5$ (XXIX);
34. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C_3H_7$ (XXX);
35. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-CH(CH_3-C_2H_5)$ (XXXI);
- 5 36. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C(CH_3)_3$ (XXXII);
37. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$ (XXXIII);
38. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-cyclohexyl$ (XXXIV);
39. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-F$ (XXXV);
40. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-F$ (XXXVI);
- 10 41. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-I$ (XXXVII);
42. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-OCH_3$ (XXXVIII);
43. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'-OCH_3$ (XXXIX);
44. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-OCH_3$ (XL);
45. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-NO_2$ (XLI);
- 15 46. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',4'-диCH_3$ (XLII);
47. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',5'-диCH_3$ (XLIII);
48. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3',4'-диCH_3$ (XLIV);
49. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=CH_3NH$, $X=H$ (XLV);
50. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=(CH_3)_2N$, $X=H$ (XLVI);
- 20 51. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=C_2H_5NH$, $X=H$ (XLVII);
52. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=C_6H_5CH_2NH$, $X=H$ (XLVIII);
53. Вещество по п.29, отличающееся тем, что $R_1=Morpholyl$, $X=H$ (XLIX);
54. Вещество по п.29, отличающееся тем, что

оно имеет общую формулу

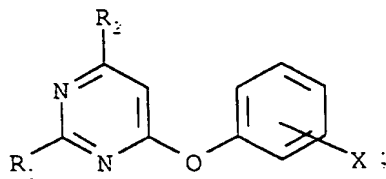
25



55. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=2'-F$ (L);
- 30 56. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=CH_3$, $X=2'-OCH_3$ (LI);
57. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=H$ (LII);
58. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'-CH_3$ (LIII);
59. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'-C_2H_5$ (LIV);

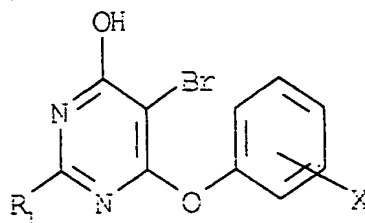
60. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'-C_3H_7$ (LV);
61. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$ (LVI);
62. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'-I$ (LVII);
63. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'-F$ (LVIII);
- 5 64. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'-Br$ (LIX);
65. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=2'-OCH_3$ (LX);
66. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=3'-OCH_3$ (LXI);
67. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'-OCH_3$ (LXII);
68. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'-NO_2$ (LXIII);
- 10 69. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=2',4'$ -ди CH_3 (LXIV);
70. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=3',4'$ -ди CH_3 (LXV);
71. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=CH_3$, $X=H$ (LXVI);
72. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=CH_3$, $X=4'-C_2H_5$ (LXVII);
73. Вещество по п.54, отличающееся тем, что $R_2=CH_3$, $X=3'-OCH_3$ (LXVIII);
- 15 74. Вещество по п.1, отличающееся тем, что

оно имеет общую формулу



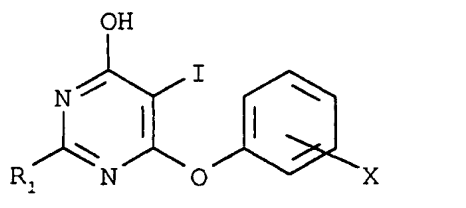
- 20 75. Вещество по п.74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=2'-OCH_3$ (LXIX);
76. Вещество по п.74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=H$ (LXX);
77. Вещество по п.74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_3$, $X=H$ (LXXI);
78. Вещество по п.74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_2CF_3$, $X=2'-F$ (LXXII);
- 25 79. Вещество по п.74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=3'-CH_3$ (LXXIII);
80. Вещество по п.74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'-CH_3$ (LXXIV);
81. Вещество по п.74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'-C_2H_5$ (LXXV);
- 30 82. Вещество по п.74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'-C_3H_7$ (LXXVI);
83. Вещество по п.74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'-CH(CH_3)C_2H_5$ (LXXVII);

84. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'-C(CH_3)_3$
(LXXVIII);
85. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$
(LXXIX);
- 5 86. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'$ -cyclohexyl
(LXXX);
87. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=2'$ -F (LXXXI);
88. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'$ -F (LXXXII);
89. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'$ -I (LXXXIII);
- 10 90. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=3'$ -OCH₃
(LXXXIV);
91. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'$ -NO₂ (LXXXV);
92. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=2',4'$ -диCH₃
(LXXXVI);
- 15 93. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=2',5'$ -диCH₃
(LXXXVII);
94. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_3$, $X=4'$ -C₃H₇
(LXXXVIII);
95. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_3$, $X=2'$ -CH₃-4'-i-C₃H₇
(LXXXIX);
- 20 96. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_3$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$
(XC);
97. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_2CF_3$, $X=4'$ -F (XCI);
98. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NHCH_2$, $R_2=OH$, $X=H$ (XCII);
- 25 99. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NHC_2H_5$, $R_2=OH$, $X=H$ (XCIII);
100. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=Morpholyl$, $R_2=OH$, $X=H$ (XCIV);
101. Вещество по п. 74, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_2CF_2CF_2H$, $X=H$
(XCV);
102. Вещество по п. 1, отличающееся тем, что
- 30 оно имеет общую формулу



103. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=H$ (XCVI) и его цинковая соль (CXXXIX);
104. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-F$ (XCVII);
- 5 105. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'-CH_3$ (XCVIII);
106. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-CH_3$ (XCIX);
107. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C_2H_5$ (C);
108. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C(CH_3)_3$ (CI);
109. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-CH(CH_3)C_2H_5$ (CII);
- 10 110. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$ (CIII);
111. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-cyclohexyl$ (CIV);
112. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-F$ (CV);
113. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-I$ (CVI);
114. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-OCH_3$ (CVII);
- 15 115. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'-OCH_3$ (CVIII);
116. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-NO_2$ (CIX);
117. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',4'-диCH_3$ (CX);
118. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',5'-диCH_3$ (CXI);
119. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=CH_3NH$, $X=H$ (CXII);
- 20 120. Вещество по п.102, отличающееся тем, что $R_1=Morpholy$, $X=H$ (CXIII);
121. Вещество по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу

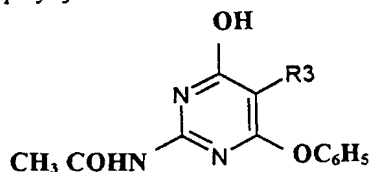
25



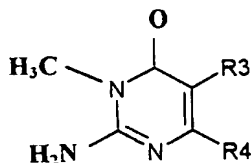
122. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=H$ (CXIV);
123. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'-CH_3$ (CXV);
124. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-CH_3$ (CXVI);
- 30 125. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C_2H_5$ (CXVII);
126. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C_3H_7$ (CXVIII);
127. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-CH(CH_3)C_2H_5$ (CXIX);

128. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C(CH_3)_3$ (CXXX);
 129. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -cyclohexyl (CXXXI);
 130. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-F$ (CXXXII);
 131. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-F$ (CXXXIII);
 5 132. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-I$ (CXXXIV);
 133. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-OCH_3$ (CXXXV);
 134. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'-OCH_3$ (CXXXVI);
 135. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-NO_2$ (CXXXVII);
 136. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',4'$ -ди CH_3 (CXXXVIII);
 10 137. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',5'$ -ди CH_3 (CXXXIX);
 138. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$
 (CXXX);
 139. Вещество по п.121, отличающееся тем, что $R_1=CH_2NH$, $X=H$ (CXXXI)
 140. Вещество по п.1, отличающееся тем, что

15 оно имеет общую формулу



141. Вещество по п.140, отличающееся тем, что $R_3=H$ (CXXXII);
 142. Вещество по п.140, отличающееся тем, что $R_3=Br$ (CXXXIII);
 143. Вещество по п.140, отличающееся тем, что $R_3=J$ (CXXXIV);
 20 144. Вещество по п.1, отличающееся тем, что
 оно имеет общую формулу

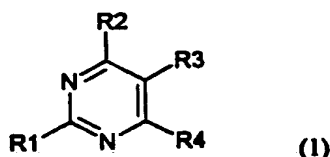


145. Вещество по п.144, отличающееся тем, что $R_3=H$, $R_4=OC_6H_5$ (CXXXV);
 146. Вещество по п.144, отличающееся тем, что $R_3=R_4=H$ (CXXXVI);
 25 147. Вещество по п.144, отличающееся тем, что $R_3=Br$, $R_4=OC_6H_5$ (CXXXVII);
 148. Вещество по п.144, отличающееся тем, что $R_3=Br$, $R_4=F$ (CXXXVIII);

ИЗМЕНЁННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

[получена Международным бюро 27 июля 2000 (27.07.00); первоначально заявленные пункты 1-148 формулы изобретения изменены (7 страниц)]

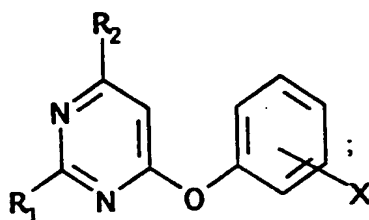
1. Биологически активное вещество на основе производных 2-амино-6-арилокси-пиримидинов и промежуточных фторсодержащих амидопиримидинов общей формулы (1):



- 5 где, предпочтительно, R_1 выбран из группы: amino-, C_1 - C_4 -моноалкиламино-, диалкиламино-, карбоксиалкиламино-, ариламино-, гетериламиногруппы;
 R_2 - атомы галогена, алкил-, гидроксид-, амино- или алкоксигруппы;
 R_3 - атомы водорода или галогена;
 R_4 - атом галогена, арилоксигруппы с функциональными заместителями X в орто-,
 10 мета-, пара-положениях арильного фрагмента, где заместители X: атомы галогена, C_1 - C_4 -алкил-, циклоалкил-, алкенил-, алкокси-, нитрогруппы,
 а также фармакологически приемлемые производные соединений формулы (1), например, N-ацил-, N-алкилзамещенные по экзоциклической аминогруппе или гетероатому (типа $R_1 = \text{NHCOCH}_3$; R_2, R_3, R_4 - см. выше; N_1 - или N_2 -алкил; $R_2 = \text{O}$;
 15 R_1, R_3, R_4 - см. выше), а также соли щелочных (Na) и щелочноземельных металлов (Ca, Mg, Zn) или минеральных кислот (например, гидрохлорид) указанных веществ.

2. Вещество по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу 2:

20



25

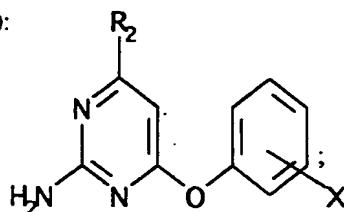
(2);

3. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OH}$, $X = 2'\text{-OCH}_3$ (LXIX);
 4. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OH}$, $X = \text{H}$ (LXX);
 5. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $X = \text{H}$ (LXXI);
 6. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OCH}_2\text{CF}_3$, $X = 2'\text{-F}$ (LXXII);
 7. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OH}$, $X = 3'\text{-CH}_3$ (LXXIII);
 8. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OH}$, $X = 4'\text{-CH}_3$ (LXXIV);
 9. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OH}$, $X = 4'\text{-C}_2\text{H}_5$ (LXXV);
 10. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OH}$, $X = 4'\text{-C}_3\text{H}_7$ (LXXVI);

11. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'-CH(CH_3)C_2H_5$ (LXXVII);
12. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'-C(CH_3)_3$ (LXXVIII);
13. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$ (LXXIX);
- 5 14. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'$ -cyclohexyl (LXXX);
15. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=2'$ -F (LXXXI);
16. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'$ -F (LXXXII);
17. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'$ -I (LXXXIII);
- 10 18. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=3'$ -OCH₃ (LXXXIV);
19. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=4'$ -NO₂ (LXXXV);
20. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=2',4'$ -диCH₃ (LXXXVI);
21. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OH$, $X=2',5'$ -диCH₃ (LXXXVII);
22. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_3$, $X=4'$ -C₃H₇ (LXXXVIII);
- 15 23. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_3$, $X=2'$ -CH₃-4'-i-C₃H₇ (LXXXIX);
24. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_3$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$ (XC);
25. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_2CF_3$, $X=4'$ -F (XCI);
26. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NHCH_2$, $R_2=OH$, $X=H$ (XCII);
- 20 27. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NHC_2H_5$, $R_2=OH$, $X=H$ (XCIII);
28. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=Morpholyl$, $R_2=OH$, $X=H$ (XCIV);
29. Вещество по п.2, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $R_2=OCH_2CF_2CF_2H$, $X=H$ (XCV);
30. Вещество по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу (3):
- 25
- R1c1nc(F)cc(Oc2ccc(X)cc2)n1
- (3);
- 30 31. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=H$ (XXVI);
32. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'$ -CH₃ (XXVII);
33. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -CH₃ (XXVIII);
34. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -C₂H₅ (XXIX);
35. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -C₃H₇ (XXX);
- 35 36. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -CH(CH₃)-C₂H₅ (XXXI);
37. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -C(CH₃)₃ (XXXII);
38. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$ (XXXIII);

39. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -cyclohexyl (XXXIV);
 40. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'$ -F (XXXV);
 41. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -F (XXXVI);
 42. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -I (XXXVII);
 5 43. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'$ -OCH₃ (XXXVIII);
 44. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'$ -OCH₃ (XXXIX);
 45. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -OCH₃ (XL);
 46. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -NO₂ (XLI);
 47. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',4'$ -диCH₃ (XLII);
 10 48. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',5'$ -диCH₃ (XLIII);
 49. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3',4'$ -диCH₃ (XLIV);
 50. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=CH_3NH$, $X=H$ (XLV);
 51. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=(CH_3)_2N$, $X=H$ (XLVI);
 52. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=C_2H_5NH$, $X=H$ (XLVII);
 15 53. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=C_6H_5CH_2NH$, $X=H$ (XLVIII);
 54. Вещество по п.30, отличающееся тем, что $R_1=Morpholyl$, $X=H$ (XLIX);
 55. Вещество по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу (4):

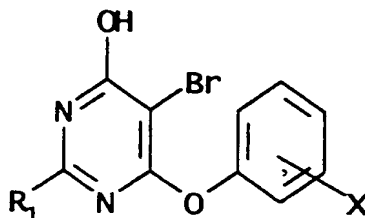
20



(4);

56. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=2'$ -F (L);
 25 57. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=CH_3$, $X=2'$ -OCH₃ (LI);
 58. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=H$ (LII);
 59. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'$ -CH₃ (LIII);
 60. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'$ -C₂H₅ (LIV);
 61. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'$ -C₃H₇ (LV);
 30 62. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=2'$ -CH₂CH=CH₂ (LVI);
 63. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'$ -I (LVII);
 64. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'$ -F (LVIII);
 65. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'$ -Br (LIX);
 66. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=2'$ -OCH₃ (LX);
 35 67. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=3'$ -OCH₃ (LXI);
 68. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'$ -OCH₃ (LXII);
 69. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=4'$ -NO₂ (LXIII);

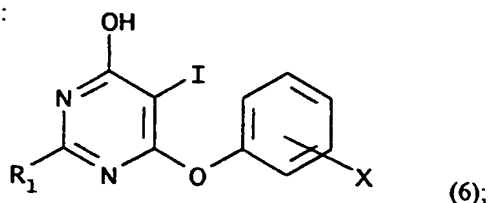
70. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=2',4'$ -ди CH_3 (LXIV);
 71. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=Cl$, $X=3',4'$ -ди CH_3 (LXV);
 72. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=CH_3$, $X=H$ (LXVI);
 73. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=CH_3$, $X=4'$ - C_2H_5 (LXVII);
 5 74. Вещество по п.55, отличающееся тем, что $R_2=CH_3$, $X=3'$ - OCH_3 (LXVIII);
 75. Вещество по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу (5):



10

(5);

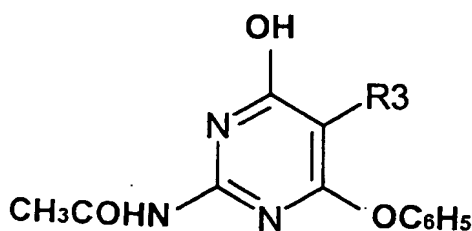
76. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=H$ (XCVI)
 и его цинковая соль (CXXXIX);
 15 77. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -F (XCVII);
 78. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'$ - CH_3 (XCVIII);
 79. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ - CH_3 (XCIX);
 80. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ - C_2H_5 (C);
 81. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ - $C(CH_3)_3$ (CI);
 20 82. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ - $CH(CH_3)C_2H_5$ (CII);
 83. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'$ - $CH_2CH=CH_2$ (CIII);
 84. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -cyclohexyl (CIV);
 85. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'$ -F (CV);
 86. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ -I (CVI);
 25 87. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'$ - OCH_3 (CVII);
 88. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'$ - OCH_3 (CVIII);
 89. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'$ - NO_2 (CIX);
 90. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',4'$ -ди CH_3 (CX);
 91. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',5'$ -ди CH_3 (CXI);
 30 92. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=CH_3NH$, $X=H$ (CXII);
 93. Вещество по п.75, отличающееся тем, что $R_1=Morpholyl$, $X=H$ (CXIII);
 94. Вещество по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу (6):



(6);

35

95. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=H$ (CXIV);
96. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'-CH_3$ (CXV);
97. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-CH_3$ (CXVI);
- 5 98. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C_2H_5$ (CXVII);
99. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C_3H_7$ (CXVIII);
100. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-CH(CH_3)C_2H_5$ (CXIX);
101. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-C(CH_3)_3$ (CXX);
102. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-cyclohexyl$ (CXXI);
- 10 103. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-F$ (CXXII);
104. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-F$ (CXXIII);
105. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-I$ (CXXIV);
106. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-OCH_3$ (CXXV);
107. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=3'-OCH_3$ (CXXVI);
- 15 108. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=4'-NO_2$ (CXXVII);
109. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',4'$ -ди CH_3 (CXXVIII);
110. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2',5'$ -ди CH_3 (CXXIX);
111. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$, $X=2'-CH_2CH=CH_2$ (CXXX);
- 20 112. Вещество по п.94, отличающееся тем, что $R_1=CH_2NH$, $X=H$ (CXXXI);
113. Вещество по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу (7):

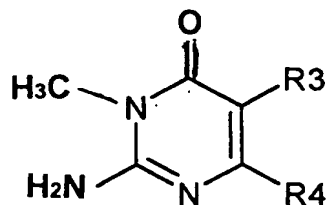


(7);

25

114. Вещество по п.113, отличающееся тем, что $R_3=H$ (CXXXII);
115. Вещество по п.113, отличающееся тем, что $R_3=Br$ (CXXXIII);
- 30 116. Вещество по п.113, отличающееся тем, что $R_3=J$ (CXXXIV);

117. Вещество по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу (8);



(8);

5

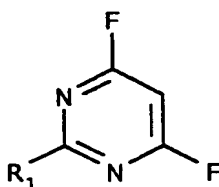
118. Вещество по п.117, отличающееся тем, что $R_3=H$, $R_4=OC_6H_5$ (CXXXV);

119. Вещество по п.117, отличающееся тем, что $R_3=H$, $R_4=F$ (CXXXVI);

120. Вещество по п.117, отличающееся тем, что $R_3=Br$, $R_4=OC_6H_5$ (CXXXVII);

121. Вещество по п.117, отличающееся тем, что $R_3=Br$, $R_4=F$ (CXXXVIII);

10 122. Применение фторсодержащих аминопиримидинов промежуточных в синтезе целевых веществ по п.1 общей формулы (9);



(9)

15

20 в качестве биологически активных веществ;

123. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=NH_2$ (I);

124. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=NHC_2H_5$ (II);

125. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=NHCH_2CH_2OH$ (III);

25 126. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=NHCH_3$ (IV);

127. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=N(CH_3)_2$ (V);

128. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=N(C_2H_5)_2$ (VI);

129. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=NH$ ($H-C_3H_7$) (VII);

130. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=NH$ ($H-C_4H_9$) (VIII);

30 131. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=NH(CH_2C_6H_5)$ (IX);

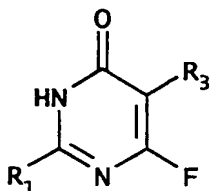
132. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=NHCH(CH_3)COOH$ (X);

133. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=Morpholyl$ (XI);

134. Применение по п.122, отличающееся тем, что $R_1=Pyperidyl$ (XII);

35

135. Применение фторсодержащих амидопиринов, промежуточных в синтезе веществ по п.1, отличающееся тем, что оно имеет общую формулу (10):



(10);

136. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_3 = \text{H}$ (XIII);
137. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHC}_2\text{H}_5$, $R_3 = \text{H}$ (XIV);
138. Применение по п.135 (15), отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$ (XV);
139. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NCNH}_2$, $R_3 = \text{Br}$ (XVI);
140. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_3 = \text{J}$ (XVII);
141. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}_2$, $R_3 = \text{H}$ (XVIII);
142. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_3$, $R_3 = \text{H}$ (XIX);
143. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{H}$ (XX);
144. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHC}_2\text{H}_5$, $R_3 = \text{Br}$ (XXI);
145. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_3 = \text{H}$ (XXII);
146. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_3$, $R_3 = \text{Br}$ (XXIII);
147. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_3$, $R_3 = \text{J}$ (XXIV);
148. Применение по п.135, отличающееся тем, что $R_1 = \text{NHCH}_2\text{COOH}$, $R_3 = \text{H}$ (XXV).

ОБЪЯСНЕНИЕ В СООТВЕТСТВИИ СО СТАТЬЕЙ 19 (1)

На основании сведений, приведенных в Отчете о поиске, формула скорректирована по основному признаку – созданию ряда новых биологически активных веществ в ряду производных 2-амино-6-арилокси-пиримидинов, а также выявлению у некоторых промежуточных известных фторсодержащих 2-аминопиримидинов ранее неизвестной биологической активности. Формула четко разделена на две части - часть, защищающую новые вещества, и часть, защищающую применение известных веществ по новому назначению.

Документы 1, 4, 5 и 6 Отчета о поиске содержит сведения только об отдельных родственных объектах в качестве полупродуктов органического синтеза, при этом они известны только как химические средства защиты растений (гербициды, фунгициды, нематоциды) и не содержат сведений о их биологической активности. Документы 2 и 3 Отчета о поиске не относятся к заявленным соединениям.

Сущность изобретения и его описание при этом практически не изменилась.